

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film
Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 50 mg di voriconazolo.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 63 mg di lattosio (come monoidrato).

Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 200 mg di voriconazolo.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 251 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, da bianca a biancastra, di forma rotonda, di 7,0 mm circa di diametro, con impresso 'V50' su un lato e liscia sull'altro lato.

Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film

Compressa da bianca a biancastra, ovale, lunga 15,6 mm e larga 7,8 mm circa, rivestita con film, con impresso "V200" da un lato e liscia dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Profilassi di infezioni fungine invasive in pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, Hematopoietic Stem Cell Transplant).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Voriconazolo è disponibile anche in polvere per soluzione per infusione, in polvere e solvente per soluzione per infusione e in polvere per sospensione orale, tuttavia non con questo nome commerciale.

Trattamento

Adulti

La terapia deve essere avviata con la dose da 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 appropriato.

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

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

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

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente. Nel caso di un'esposizione a lungo termine a voriconazolo, ossia superiore a 180 giorni (6 mesi), il rapporto beneficio/rischio deve essere valutato attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Aggiustamento della dose (Adulti)

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

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

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

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

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

Il regime posologico raccomandato è il seguente:

	Endovena	Orale
Dose da carico	9 mg/kg ogni 12 ore	Non raccomandata

(prime 24 ore)		
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)	8 mg/kg due volte/die	9 mg/kg due volte/die (la dose massima è di 350 mg due volte/die)

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

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

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

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

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

Aggiustamento della dose (Bambini [tra 2 e <12 anni] e giovani adolescenti con peso corporeo ridotto [tra 12 e 14 anni e con peso corporeo <50 kg]).

Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose può essere aumentata gradualmente di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata somministrata la dose massima orale di 350 mg). Se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento, ridurre la dose gradualmente di 1 mg/kg per volta (o di 50 mg per volta se inizialmente è stata somministrata la dose massima orale di 350 mg).

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

Profilassi negli adulti e nei bambini

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

Dose

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

Durata della profilassi

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

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

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

Aggiustamento della dose

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

Aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante

La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata da 200 mg a 400 mg due volte al giorno per via orale (100 mg-200 mg due volte al giorno per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg), vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

L'associazione di voriconazolo con rifabutina, se possibile, deve essere evitata. Tuttavia, se l'associazione è strettamente necessaria, la dose di mantenimento di voriconazolo per via orale può essere aumentata da 200 mg a 350 mg due volte al giorno (100 mg-200 mg per via orale due volte al giorno in pazienti di peso inferiore ai 40 kg), vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

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

Anziani

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

Compromissione renale

La farmacocinetica di voriconazolo somministrato per via orale non viene modificata in presenza di una compromissione renale. Pertanto, nei pazienti con compromissione renale moderata-grave non è necessario un aggiustamento della posologia orale (vedere paragrafo 5.2).

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

Compromissione epatica

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

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

Somministrazione concomitante di voriconazolo con naloxegol, un substrato del CYP3A4, perché un aumento delle concentrazioni plasmatiche di naloxegol può aggravare i sintomi da astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di voriconazolo con tolvaptan perché i potenti inibitori del CYP3A4 come voriconazolo aumentano significativamente le concentrazioni plasmatiche di tolvaptan (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di voriconazolo con lurasidone perché aumenti significativi dell'esposizione a lurasidone possono causare reazioni avverse gravi (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante con venetoclax all'inizio e durante la fase di aumento graduale della dose di venetoclax poiché è probabile che voriconazolo aumenti in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di venetoclax e aumenti il rischio di sindrome da lisi tumorale (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

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

Apparato cardiovascolare

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

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

Epatotossicità

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

Monitoraggio della funzionalità epatica

Nei pazienti in trattamento con Voriconazolo Accord occorre monitorare attentamente la tossicità epatica. La gestione clinica deve includere una valutazione di laboratorio della funzionalità epatica (in particolare AST e ALT) all'inizio del trattamento con Voriconazolo Accord, e almeno una volta alla settimana per il primo mese di trattamento. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile; tuttavia, se in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio il trattamento viene prolungato (vedere paragrafo 4.2), la frequenza di monitoraggio può essere ridotta a cadenza mensile, in assenza di variazioni dei valori della funzionalità epatica.

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

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

Gravi reazioni avverse dermatologiche

- *Fototossicità*

Inoltre Voriconazolo Accord è stato associato a fototossicità comprese reazioni quali efelidi, lentiggini, cheratosi attinica e pseudoporfiria. Esiste un potenziale aumento del rischio di reazioni cutanee/tossicità con l'uso concomitante di agenti fotosensibilizzanti (ad es. metotrexato, ecc.). Si raccomanda che tutti i pazienti, compresi i bambini, evitino l'esposizione alla luce solare diretta

durante il trattamento con Voriconazolo Accord e utilizzino misure di protezione adatte, come vestiario e schermi solari con alto fattore di protezione solare (SPF).

- *Carcinoma a cellule squamose della pelle (CCS)*

Il carcinoma a cellule squamose della pelle (incluso CCS cutaneo *in situ* o malattia di Bowen) è stato segnalato nei pazienti, alcuni dei quali hanno riferito in precedenza reazioni fototossiche. Se si verificano reazioni fototossiche, deve essere richiesto un consulto multidisciplinare, la sospensione di Voriconazolo Accord e l'uso di agenti antifungini alternativi dovrebbero essere presi in considerazione e il paziente deve essere inviato da un dermatologo. Tuttavia, se si prosegue il trattamento con Voriconazolo Accord, è necessario eseguire una valutazione dermatologica sistematica e periodica, in modo da consentire una tempestiva individuazione e gestione delle lesioni precancerose. Si deve sospendere Voriconazolo Accord qualora si identifichino lesioni cutanee precancerose o un carcinoma a cellule squamose (vedere sotto la sezione Terapia a lungo termine).

- *Reazioni avverse cutanee gravi*

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

Casi reversibili di insufficienza surrenalica sono stati riportati in pazienti in trattamento con azoli tra cui il voriconazolo. Insufficienza surrenalica è stata riportata in pazienti in trattamento con azoli con o senza corticosteroidi. In pazienti in trattamento con azoli senza corticosteroidi, l'insufficienza surrenalica è correlata all'inibizione diretta della steroidogenesi da parte degli azoli. Nei pazienti che assumono corticosteroidi, l'inibizione del loro metabolismo del CYP3A4 associata a voriconazolo può portare a un eccesso di corticosteroidi e a soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5). Sindrome di Cushing con e senza conseguente insufficienza surrenalica è stata riportata anche in pazienti in trattamento con voriconazolo in concomitanza con corticosteroidi.

I pazienti in terapia a lungo termine con voriconazolo e corticosteroidi (inclusi corticosteroidi per inalazione, ad es. budesonide e corticosteroidi intranasali) devono essere attentamente monitorati per escludere una disfunzione della corteccia surrenale sia durante la terapia sia quando il voriconazolo viene sospeso (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di rivolgersi immediatamente a un medico se sviluppano segni e sintomi di sindrome di Cushing o di insufficienza surrenalica.

Terapia a lungo termine

Nel caso di un'esposizione a lungo termine (in terapia o profilassi), ossia superiore a 180 giorni (6 mesi), il rapporto beneficio/rischio deve essere attentamente valutato e i medici devono considerare la necessità di limitare l'esposizione a Voriconazolo Accord (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Il carcinoma a cellule squamose della pelle (CCS) (incluso CCS cutaneo *in situ* o malattia di Bowen) è stato segnalato in relazione con la terapia a lungo termine con Voriconazolo Accord (vedere sezione 4.8).

La periostite non-infettiva con livelli elevati di fluoro e di fosfatasi alcalina è stata segnalata in pazienti trapiantati. Se un paziente sviluppa dolore scheletrico e anomalie radiologiche compatibili con periostite, deve essere presa in considerazione la sospensione di Voriconazolo Accord dopo consulto multidisciplinare (vedere sezione 4.8).

Reazioni avverse a carico della vista

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

Reazioni avverse renali

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

Monitoraggio della funzionalità renale

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

Monitoraggio della funzione pancreatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto dei due anni di età non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Voriconazolo è indicato nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni. Nella popolazione pediatrica è stata osservata una frequenza maggiore di aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). La funzionalità epatica deve essere monitorata sia nei bambini sia negli adulti. La biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatrici tra 2 e < 12 anni di età che presentano malassorbimento ed un peso corporeo molto basso in relazione all'età. In questo caso, si raccomanda la somministrazione di voriconazolo per via endovenosa.

- Gravi reazioni avverse dermatologiche (incluso il CCS)

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

Profilassi

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

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450)

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

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

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

Glasdegib (substrato del CYP3A4)

La somministrazione concomitante di voriconazolo si ritiene possa aumentare le concentrazioni plasmatiche di glasdegib e il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5). Se non fosse possibile evitare l'uso concomitante, si raccomanda un frequente monitoraggio ECG.

Inibitori della tirosin chinasi (substrato del CYP3A4)

La somministrazione concomitante di voriconazolo con gli inibitori della tirosin chinasi metabolizzati dal CYP3A4 si ritiene possa aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'inibitore della tirosin chinasi e il rischio di reazioni avverse. Se non fosse possibile evitare l'uso concomitante, si raccomanda una riduzione del dosaggio dell'inibitore della tirosin chinasi e un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.5).

Rifabutina (induttore potente del CYP450)

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

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

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

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

La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus. Attualmente non ci sono dati sufficienti per consentire una dose raccomandata in questa situazione (vedere paragrafo 4.5).

Metadone (substrato del CYP3A4)

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

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4)

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

Oppiacei a lunga azione (substrati del CYP3A4)

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

Fluconazolo (inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4)

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

Eccipienti

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio e non deve essere somministrato ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza totale di lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio devono essere informati che questo medicinale è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, e inibisce la loro attività. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo, ed esiste la possibilità che voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450, in particolare per le sostanze metabolizzate dal CYP3A4 poiché il voriconazolo è un potente inibitore del CYP3A4 sebbene l'aumento dell' AUC dipenda dal substrato (vedere la tabella seguente).

Ad eccezione di quanto altrimenti specificato, gli studi di interazione con altri medicinali sono stati effettuati in soggetti sani maschi adulti, con l'impiego di dosi multiple di voriconazolo orale alla dose di 200 mg due volte al giorno (BID) fino al raggiungimento dello *steady-state*. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.

Voriconazolo deve essere somministrato con cautela in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QTc. La somministrazione concomitante di questi farmaci è controindicata in quanto esiste la possibilità che il voriconazolo aumenti i livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del CYP3A4 (alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimozone e ivabradina) (vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

Tabella delle interazioni

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

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

Medicinale [Meccanismo di interazione]	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Astemizolo, cisapride, pimozide, chinidina terfenadina e ivabradina <i>[substrati del CYP3A4]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Carbamazepina e barbiturici a lunga azione (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo per es. fenobarbital, metilfenobarbital) <i>[induttori potenti del CYP450]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina e i barbiturici a lunga azione riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Efavirenz (un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa) <i>[induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]</i> Efavirenz 400 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, somministrato in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 38% Efavirenz AUC _τ ↑ 44% Voriconazolo C _{max} ↓ 61% Voriconazolo AUC _τ ↓ 77% Rispetto a efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz AUC _τ ↑ 17% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C _{max} ↑ 23% Voriconazolo AUC _τ ↓ 7%	L'uso di dosi standard di voriconazolo con dosi di efavirenz da 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 è aumentata a 400 mg BID e la dose di efavirenz è diminuita a 300 mg QD. Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafi 4.2 e 4,4).
Alcaloidi della segale cornuta (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo per es. ergotamina e diidroergotamina) <i>[substrati del CYP3A4]</i>	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta e può causare ergotismo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Lurasidone <i>[substrato del CYP3A4]</i>	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo potrebbe determinare un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di lurasidone.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

Naloxegol [substrato del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo potrebbe determinare un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di naloxegol.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Rifabutina [induttore potente del CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 350 mg BID)* 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Voriconazolo C_{max} ↓ 69% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 78% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↓ 4% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutina C_{max} ↑ 195% Rifabutina AUC_{τ} ↑ 331% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 104% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 87%	L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. La dose di mantenimento di voriconazolo può essere aumentata a 5 mg/kg per via endovenosa BID, o da 200 mg a 350 mg per via orale BID (da 100 mg a 200 mg per via orale BID in pazienti di peso inferiore a 40 kg) (vedere paragrafo 4.2). Quando la rifabutina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate dalla rifabutina (per es. uveite).
Rifampicina (600 mg QD) [induttore potente del CYP450]	Voriconazolo C_{max} ↓ 93% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 96%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Ritonavir (inibitore della proteasi) [induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4] Dose alta (400 mg BID) Dose bassa (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} ↓ 66% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazolo C_{max} ↓ 24% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 39%	La somministrazione concomitante di voriconazolo ed elevate dosi di ritonavir (400 mg e oltre BID) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di voriconazolo e basse dosi di ritonavir (100 mg BID) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.
Erba di S. Giovanni [induttore del CYP450; induttore della P-gp] 300 mg TID (somministrata in concomitanza con una dose singola di voriconazolo 400 mg)	In uno studio clinico indipendente pubblicato, Voriconazolo $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Tolvaptan [substrato del CYP3A]	Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata è probabile che voriconazolo	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

	<p>possa aumentare in modo significativo le concentrazioni plasmatiche del tolvaptan.</p>	
<p>Venetoclax [substrato del CYP3A]</p>	<p>Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di venetoclax.</p>	<p>La somministrazione concomitante di voriconazolo è controindicata all'inizio e durante la fase di aumento graduale della dose di venetoclax (vedere paragrafo 4.3). La riduzione della dose di venetoclax è richiesta come indicato nelle informazioni sulla prescrizione di venetoclax durante il dosaggio giornaliero costante; si raccomanda un attento monitoraggio dei segni di tossicità.</p>
<p>Fluconazolo (200 mg QD) [inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]</p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↑ 57% Voriconazolo AUC_τ ↑ 79% Fluconazolo C_{max} ND Fluconazolo AUC_τ ND</p>	<p>Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo.</p>
<p>Fenitoina [substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↓ 49% Voriconazolo AUC_τ ↓ 69%</p> <p>Fenitoina C_{max} ↑ 67% Fenitoina AUC_τ ↑ 81%</p> <p>Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 34% Voriconazolo AUC_τ ↑ 39%</p>	<p>L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina.</p> <p>La fenitoina può essere somministrata in concomitanza con voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg EV BID o da 200 mg a 400 mg BID per via orale (da 100 mg a 200 mg BID per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).</p>
<p>Letermovir [induttore del CYP2C9 e del CYP2C19]</p>	<p>Voriconazolo C_{max} ↓ 39% Voriconazolo AUC₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazolo C₁₂ ↓ 51%</p>	<p>Se la somministrazione concomitante di voriconazolo e letermovir non può essere evitata, è necessario monitorare la perdita di efficacia di voriconazolo.</p>
<p>Glasdegib [substrato del CYP3A4]</p>	<p>Sebbene questa interazione non sia</p>	<p>Se non fosse possibile evitare l'uso concomitante, si</p>

	<p>stata studiata, il voriconazolo potrebbe determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di glasdegib e del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc.</p>	<p>raccomanda un frequente monitoraggio ECG (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Inibitori della tirosin chinasi (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: ad es. axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [substrati del CYP3A4]</p>	<p>Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo potrebbe determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori della tirosin chinasi metabolizzati dal CYP3A4.</p>	<p>Se non fosse possibile evitare l'uso concomitante, si raccomanda una riduzione del dosaggio dell'inibitore della tirosin chinasi e un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Anticoagulanti</p> <p>Warfarin (30 mg in dose singola, somministrato in concomitanza con 300 mg BID voriconazolo) [Substrato del CYP2C9]</p> <p>Altri anticoagulanti cumarinici orali (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: per es. fenprocumone, acenocumarolo) [substrati del CYP2C9, CYP3A4]</p>	<p>L'incremento massimo del tempo di protrombina è stato circa il doppio</p> <p>Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti cumarinici, il che può causare un aumento del tempo di protrombina.</p>	<p>Si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina o di eseguire gli ulteriori test idonei della coagulazione, e la dose degli anticoagulanti deve essere adattata di conseguenza.</p>
<p>Ivacaftor [substrato del CYP3A4]</p>	<p>Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di ivacaftor, con conseguente rischio di aumento degli effetti avversi.</p>	<p>Una riduzione della dose di ivacaftor è raccomandata.</p>
<p>Benzodiazepine [substrati del CYP3A4]</p> <p>Midazolam (0,05 mg/kg in dose singola e.v.)</p> <p>Midazolam (7,5 mg in dose singola orale)</p> <p>Altre benzodiazepine (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: per es. triazolam, alprazolam)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 volte</p> <p>In uno studio indipendente pubblicato, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 volte</p> <p>Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 volte</p> <p>Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata è probabile che voriconazolo possa aumentare le concentrazioni plasmatiche di</p>	<p>Una riduzione della dose di benzodiazepine deve essere considerata.</p>

	altre benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 e causare un effetto sedativo prolungato.	
<p>Immunosoppressori [substrati del CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (2 mg in dose singola)</p> <p>Everolimus [anche substrato della P-gP]</p> <p>Ciclosporina (in pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 volte</p> <p>Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo potrebbe determinare un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di everolimus.</p> <p>Ciclosporina C_{max} ↑ 13% Ciclosporina AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%</p>	<p>La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata poiché si ritiene che il voriconazolo possa aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>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 sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.</p> <p>Quando il trattamento con voriconazolo viene iniziato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di</p>

		voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.
<p>Oppiacei a lunga azione [substrati del CYP3A4]</p> <p>Ossicodone (10 mg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone C_{max} ↑ 1,7 volte Ossicodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 volte</p>	<p>La riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata di azione, metabolizzati dal CYP3A4 (per es. idrocodone) deve essere presa in considerazione. Un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei può essere necessario.</p>
<p>Metadone (32-100 mg QD) [substrato del CYP3A4]</p>	<p>R-metadone (attivo) C_{max} ↑ 31% R-metadone (attivo) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadone C_{max} ↑ 65% S-metadone AUC_{τ} ↑ 103%</p>	<p>Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.</p>
<p>Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) [substrati del CYP2C9]</p> <p>Ibuprofene (400 mg in dose singola)</p> <p>Diclofenac (50 mg in dose singola)</p>	<p>S-Ibuprofene C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofene $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%</p> <p>Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%</p>	<p>Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS. Può essere necessaria una riduzione della dose dei FANS.</p>
<p>Omeprazolo (40 mg QD)* [inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]</p>	<p>Omeprazolo C_{max} ↑ 116% Omeprazolo AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazolo C_{max} ↑ 15% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 41%</p> <p>Altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, possono essere inibiti dal voriconazolo, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.</p>	<p>Non è raccomandato un aggiustamento della dose di voriconazolo.</p> <p>Quando il trattamento con voriconazolo viene iniziato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo alla dose di 40 mg o superiore, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.</p>
<p>Contraccettivi orali* [Substrato del CYP3A4; inibitori del CYP2C19] Noretisterone/etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>Etinilestradiolo C_{max} ↑ 36% Etinilestradiolo AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterone C_{max} ↑ 15% Noretisterone AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazolo C_{max} ↑ 14% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 46%</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelle correlate al voriconazolo.</p>
<p>Oppiacei ad azione breve [substrati del CYP3A4s]</p>		<p>La riduzione della dose di alfentanile, fentanile e di altri</p>

<p>Alfentanile (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone)</p> <p>Fentanile (5 µg/kg in dose singola)</p>	<p>In uno studio indipendente pubblicato, alfentanile AUC_{0-∞} ↑ 6 volte.</p> <p>In uno studio indipendente pubblicato, Fentanile AUC_{0-∞} ↑ 1,34 volte</p>	<p>oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. sufentanile) deve essere presa in considerazione. Si raccomanda un frequente ed accurato monitoraggio della depressione respiratoria e delle altre reazioni avverse associate agli oppiacei.</p>
<p>Statine (per es., lovastatina) [substrati del CYP3A4]</p>	<p>Sebbene tale interazione non sia stata studiata è probabile che voriconazolo aumenti i livelli plasmatici delle statine metabolizzate dal CYP3A4 e porti a raddoppiamenti.</p>	<p>Se la somministrazione concomitante di voriconazolo e statine metabolizzate dal CYP3A4 non può essere evitata, si deve considerare una riduzione della dose delle statine.</p>
<p>Sulfaniluree (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: per es. tolbutamide, glipizide, gliburide) [substrati del CYP2C9]</p>	<p>Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici delle sulfaniluree e causare ipoglicemia.</p>	<p>Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia. Si deve considerare una riduzione della dose delle sulfaniluree.</p>
<p>Alcaloidi della vinca (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: per es. vincristina e vinblastina) [substrati del CYP3A4]</p>	<p>Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici degli alcaloidi della vinca e può causare neurotossicità.</p>	<p>Si deve considerare una riduzione della dose degli alcaloidi della vinca.</p>
<p>Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: per es. saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* [substrati e inibitori del CYP3A4]</p>	<p>Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV, inoltre il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli inibitori delle proteasi dell'HIV.</p>	<p>Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.</p>
<p>Altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: per es. delavirdina, nevirapina)* [substrati, inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP450]</p>	<p>Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> dimostrano che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli NNRTI e che voriconazolo può inibire il metabolismo degli NNRTI. I risultati degli effetti di efavirenz sul voriconazolo suggeriscono che il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da un NNRTI.</p>	<p>Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.</p>
<p>Tretinoina [substrato del CYP3A4]</p>	<p>Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo potrebbe aumentare le concentrazioni di tretinoina e il rischio di reazioni avverse</p>	<p>Nel corso del trattamento con voriconazolo e dopo la sua interruzione, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio di tretinoina.</p>

	(pseudotumor cerebri, ipercalcemia).	
Cimetidina (400 mg BID) <i>[inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico]</i>	Voriconazolo C_{max} ↑ 18% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 23%	Nessun aggiustamento della dose
Digossina (0,25 mg QD) <i>[substrato della P-gp]</i>	Digossina C_{max} ↔ Digossina AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose
Indinavir (800 mg TID) <i>[inibitore e substrato del CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} ↔ Voriconazolo AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose
Antibiotici macrolidi Eritromicina (1 g BID) <i>[inibitore del CYP3A4]</i> Azitromicina (500 mg QD)	Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔ Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔ L'effetto di voriconazolo sia sull'eritromicina che sull'azitromicina non è noto.	Nessun aggiustamento della dose
Acido micofenolico (1 g in dose singola) <i>[substrato della UDP-glucuronil transferasi]</i>	Acido micofenolico C_{max} ↔ Acido micofenolico AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose
Corticosteroidi Prednisolone (60 mg in dose singola) <i>[Substrato del CYP3A4]</i>	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nessun aggiustamento della dose I pazienti in terapia a lungo termine con voriconazolo e corticosteroidi (inclusi corticosteroidi per inalazione, ad es. budesonide e corticosteroidi intranasali) devono essere attentamente monitorati per escludere una disfunzione della corteccia surrenale sia durante la terapia sia quando il voriconazolo viene sospeso (vedere paragrafo 4.4).
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumenta il pH gastrico]</i>	Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} ↔	Nessun aggiustamento della dose
Flucloxacillina <i>[induttore del CYP450]</i>	Sono state riferite concentrazioni plasmatiche di voriconazolo significativamente ridotte.	Se la somministrazione concomitante di voriconazolo con flucloxacillina non può essere evitata, monitorare la potenziale perdita di efficacia di voriconazolo (per esempio mediante monitoraggio terapeutico del medicinale); può essere necessario aumentare la dose di voriconazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili informazioni adeguate sull'uso di voriconazolo in donne in gravidanza.

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

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

Donne in età fertile

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

Allattamento

L'escrezione di voriconazolo nel latte materno non è stata valutata. L'allattamento deve essere sospeso quando viene avviato il trattamento con Voriconazolo Accord.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di voriconazolo negli adulti si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (di cui 1.603 pazienti adulti arruolati in studi terapeutici) e ulteriori 270 adulti in studi profilattici. Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti con infezione da HIV candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani.

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		sinusite	colite pseudomembranosa		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		carcinoma a cellule squamose (compreso il SCC cutaneo in situ o in malattia di Bowen)*, **			
Patologie del sistema emolinfopoietico		agranulocitosi ¹ , pancitopenia, trombocitopenia ² , leucopenia, anemia	insufficienza midollare, linfadenopatia, eosinofilia	coagulazione intravasale disseminata	
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità	reazione anafilattoide	
Patologie endocrine			insufficienza surrenalica, ipotiroidismo	ipertiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	edema periferico	ipoglicemia, ipokaliemia, iponatriemia			
Disturbi psichiatrici		depressione, allucinazioni, ansia, insonnia, agitazione, stato confusionale			
Patologie del sistema nervoso	cefalea	convulsioni, sincope, tremore, ipertonia ³ , parestesia, sonnolenza, capogiri	Edema cerebrale, encefalopatia ⁴ , disturbo extrapiramidale ⁵ , neuropatia periferica, atassia, ipoestesia, disgeusia	encefalopatia epatica, sindrome di Guillain-Barre, nistagmo	
Patologie dell'occhio	compromissione e della vista ⁶	emorragia retinica	disturbo del nervo ottico ⁷ , papilledema ⁸ , crisi	atrofia ottica, opacità della cornea	

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
			oculogira, diplopia, sclerite, blefarite		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			ipoacusia, vertigini, tinnito		
Patologie cardiache		aritmia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia	fibrillazione ventricolare, extrasistoli ventricolari, tachicardia ventricolare, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, tachicardia sopraventricolare	torsioni di punta, blocco atrioventricolare completo, blocco di branca, ritmo nodale	
Patologie vascolari		ipotensione, flebite	tromboflebite, linfangite		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	distress respiratorio ⁹	sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare			
Patologie gastrointestinali	diarrea, vomito, dolore addominale, nausea	cheilite, dispepsia, costipazione, gengivite	peritonite, pancreatite, edema della lingua, duodenite, gastroenterite, glossite		
Patologie epatobiliari	test di funzionalità epatica anormale	ittero, ittero colestatico, epatite ¹⁰	insufficienza epatica, epatomegalia, colecistite, colelitiasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash	dermatite esfoliativa, alopecia, rash maculopapulare, prurito, eritema, fototossicità**	sindrome di Stevens-Johnson ⁸ , , porpora, orticaria, dermatite allergica, rash papulare, rash maculare, eczema	Necrolisi ⁸ epidermica tossica, angioedema, cheratosi attinica*, pseudoporfiria eritema multiforme, psoriasi, eruzione da farmaci, reazione a farmaco con eosinofilia e	lupus eritematoso cutaneo*, efelidi*, lentiggini*

Classificazione e per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				sintomi sistemici (DRESS).	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore alla schiena	Artrite periostite*,**		
Patologie renali e urinarie		insufficienza renale acuta, ematuria	necrosi tubulare renale, proteinuria, nefrite		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia	dolore toracico, edema della faccia ¹¹ , astenia, brividi	Reazione in sede di infusione, malattia simil-influenzale		
Esami diagnostici		creatinina ematica aumentata	urea ematica aumentata, ipercolesterolemia		

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

**La categoria di frequenza si basa su uno studio osservazionale che utilizza dati reali provenienti da fonti secondarie in Svezia.

¹ Include neutropenia febbrile e neutropenia.

² Include porpora trombocitopenica immune.

³ Include rigidità nucale e tetania.

⁴ Include encefalopatia ipossico-ischemica ed encefalopatia metabolica.

⁵ Include acatisia e parkinsonismo.

⁶ Vedere "Compromissione della vista" al paragrafo 4.8.

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

⁸ Vedere paragrafo 4.4.

⁹ Include dispnea e dispnea da sforzo.

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

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Compromissione della vista

Negli studi clinici, i casi di compromissione della vista (compresi offuscamento della vista, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, patologie dell'occhio, visione con aloni, cecità notturna, oscillopsia, fotopsia, scotoma scintillante, acuità visiva ridotta, luminosità visiva, difetto del campo visivo, mosche volanti e xantopsia) sono stati molto comuni con voriconazolo. Questi casi di compromissione della vista sono stati transitori e completamente reversibili e la maggior parte si sono risolti spontaneamente nell'arco di 60 minuti, senza che siano stati osservati effetti a lungo termine clinicamente significativi a carico della vista. È stato osservato che tali effetti si attenuano con il proseguimento del trattamento con voriconazolo. I casi di compromissione della vista sono stati generalmente lievi, solo raramente hanno richiesto la sospensione del trattamento e non sono stati

associati a sequele a lungo termine. La compromissione della vista può essere associata ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

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

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

Reazioni dermatologiche

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

Se un paziente sviluppa un rash cutaneo dovrà essere attentamente monitorato ed il trattamento con Voriconazolo Accord dovrà essere sospeso qualora le lesioni dovessero peggiorare. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità quali efelidi, lentiggini e cheratosi attinica, in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di carcinoma a cellule squamose della pelle (incluso CCS cutaneo in situ o malattia di Bowen) in pazienti trattati con Voriconazolo Accord per periodi prolungati; il meccanismo non è stato stabilito (vedere paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di aumenti delle transaminasi >3 xULN (non comprendenti necessariamente un evento avverso) è stata del 18,0% (319/1,768) negli adulti e del 25,8% (73/283) nei soggetti pediatrici che hanno ricevuto voriconazolo per uso terapeutico e profilattico aggregato. Le alterazioni degli indici di funzionalità epatica possono essere associate ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

La maggior parte delle alterazioni riscontrate ai test di funzionalità epatica si sono risolte nel corso del trattamento senza un aggiustamento della dose o dopo un aggiustamento della dose, inclusa la sospensione del trattamento.

Il trattamento con voriconazolo è stato associato a casi gravi di epatotossicità in pazienti con altre condizioni di base gravi. Tra questi, ci sono stati alcuni casi di ittero e epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 288 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 12 anni (169) e tra 12 e <18 anni (119) che hanno ricevuto voriconazolo per profilassi (183) e uso terapeutico (105) in studi clinici. La sicurezza di voriconazolo è stata anche valutata in ulteriori 158 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e <12 anni che sono stati osservati in programmi per uso compassionevole. Nel complesso, il profilo di sicurezza di voriconazolo nella popolazione pediatrica è risultato simile a quello osservato negli adulti. Tuttavia, negli studi clinici è stata osservata una tendenza verso una maggiore frequenza di incrementi degli enzimi epatici, riportati come eventi avversi, nei pazienti pediatriche rispetto agli adulti (14,2% di transaminasi aumentate nei pediatriche rispetto al 5,3% negli adulti). I dati post-marketing suggeriscono che nella popolazione pediatrica le reazioni cutanee (in particolare eritema) possono verificarsi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione adulta. Nei 22 pazienti di età inferiore ai 2 anni trattati con voriconazolo in un programma per uso compassionevole, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (per le quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), aritmie (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumento degli enzimi epatici (1), rash (1) e papilledema (1). Durante la fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti pediatriche.

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 riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

Non si conosce l'antidoto per voriconazolo.

Il voriconazolo viene eliminato attraverso la dialisi con una clearance di 121 ml/min. In caso di sovradosaggio, la dialisi può essere di aiuto per eliminare il voriconazolo dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici e tetrazolici, codice ATC: J02AC03.

Meccanismo d'azione

Voriconazolo è un antimicotico triazolico. Il suo meccanismo d'azione principale è l'inibizione della demetilazione del 14 alfa-lanosterolo mediata dal citocromo P-450 fungino, una fase essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo fungino. L'accumulo dei 14 alfa-metil-steroli è correlato alla conseguente perdita dell'ergosterolo nella membrana cellulare fungina e 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 2425 ng/ml (range inter-quartile da 1193 a 4380 ng/ml) e 3742 ng/ml (range inter-quartile da 2027 a 6302 ng/ml). Negli studi clinici non è

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

Breakpoints

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

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

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

Valori soglia dei test di suscettibilità

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

Candidemia in pazienti non neutropenici

L'efficacia di voriconazolo rispetto al regime con amfotericina B seguito da fluconazolo nel trattamento primario della candidemia è stata dimostrata in uno studio di confronto in aperto. Sono stati inclusi nello studio 370 pazienti non neutropenici (età superiore a 12 anni) con candidemia documentata, 248 dei quali trattati con voriconazolo. Per 9 pazienti nel gruppo voriconazolo e 5 nel gruppo amfotericina B seguita da fluconazolo è stata inoltre dimostrata la presenza di un'infezione micotica sistemica documentata. I pazienti con insufficienza renale sono stati esclusi dallo studio. La durata mediana del trattamento è stata di 15 giorni per entrambi i bracci di trattamento. Nell'analisi primaria il successo clinico, valutato in cieco da un Comitato di Revisione dei Dati (CRD) per lo studio dei medicinali, è stato definito come risoluzione/miglioramento di tutti i segni e sintomi clinici di infezione con eradicazione di *Candida* dal sangue e dai tessuti profondi infetti 12 settimane dopo il termine del trattamento. I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo il termine del trattamento sono stati considerati come fallimenti. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

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

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

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

Infezioni gravi da *Candida* refrattarie

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

Infezioni da *Scedosporium* e *Fusarium*

È stato dimostrato che voriconazolo è efficace nei confronti dei seguenti patogeni fungini rari:

Scedosporium spp.: Una risposta positiva alla terapia con voriconazolo è stata riscontrata in 16 (6 risposte complete e 10 parziali) dei 28 pazienti con infezioni da *S. apiospermum* e in 2 (in entrambi i casi risposte parziali) dei 7 pazienti con infezioni da *S. prolificans*. Inoltre, una risposta positiva è stata

riscontrata in 1 dei 3 pazienti con infezioni causate da più di un microrganismo, incluso lo *Scedosporium* spp.

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

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

Profilassi primaria di infezioni micotiche invasive – Efficacia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali (HSCT) senza una precedente infezione micotica invasiva (IFI) certa o probabile.

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

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

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

* Endpoint primario dello studio

** Differenza tra le proporzioni, IC del 95% e valore-p ottenuti dopo la correzione per randomizzazione

Il tasso di insorgenza di IFI prima del Giorno 180 e l'endpoint primario dello studio, rappresentato dal Successo al Giorno 180, per i pazienti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) e sottoposti a regime di condizionamento mieloablattivo, rispettivamente, sono riportati nella seguente tabella:

LMA

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

* Endpoint primario dello studio

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

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

Regimi di condizionamento mieloablativo

Endpoint dello studio	Voriconazolo (N=125)	Itraconazolo (N=143)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (IC) del 95%
Insorgenza IFI – Giorno 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Successo al Giorno 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Endpoint primario dello studio

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

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

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

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

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

Durata del trattamento

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

Popolazione pediatrica

Cinquantatre pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 18 anni sono stati trattati con voriconazolo in due studi clinici prospettici, in aperto, non comparativi, multicentrici. Uno studio ha arruolato 31 pazienti con aspergilloso invasiva possibile, comprovata o probabile, 14 dei quali, con aspergilloso invasiva comprovata o probabile, sono stati inclusi nelle analisi di efficacia MITT. Il secondo studio ha arruolato 22 pazienti con candidiasi invasiva, comprese candidemia e candidiasi dell'esofago, che richiedevano una terapia primaria o di salvataggio, 17 dei quali sono stati inclusi nelle analisi di efficacia MITT. Per i pazienti con aspergilloso invasiva i tassi complessivi di risposta globale a 6 settimane sono stati 64,3% (9/14), il tasso di risposta globale è stato 40% (2/5) per i pazienti di età

compresa tra 2 e < 12 anni e 77,8% (7/9) per i pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni. Per i pazienti con candidemia, il tasso di risposta globale alla fine del trattamento è stato 85,7% (6/7) e per i pazienti con candidiasi all'esofago il tasso di risposta globale alla fine dello studio è stato 70% (7/10). Il tasso di risposta complessiva (candidemia e candidiasi all'esofago combinate) è stato 88,9% (8/9) per i pazienti di età compresa tra 2 e <12 anni e 62,5% (5/8) per i pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni.

Studi clinici sull'intervallo QTc

È stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QTc in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5,1, 4,8 e 8,2 msec per voriconazolo e 7,0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc \geq 60 msec rispetto al basale. In nessun soggetto è stato rilevato un intervallo potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico superiore alla soglia di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

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

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

Assorbimento

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

L'assorbimento di voriconazolo non viene modificato dalle alterazioni del pH gastrico.

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

Eliminazione

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

Dopo somministrazione di una dose radiomarcata di voriconazolo, circa l'80% della radioattività si ritrova nelle urine dopo somministrazione multipla per via endovenosa e l'83% nelle urine dopo somministrazione multipla per via orale. La maggior parte (> 94%) della radioattività totale viene escreta nelle prime 96 ore dopo somministrazione orale o endovenosa.

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

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Sesso

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

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

Anziani

In uno studio con dosi multiple per via orale, la C_{max} e la AUC_{τ} in soggetti sani anziani (età ≥ 65 anni) sono state del 61% e 86% rispettivamente più elevate rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani

giovani (18-45 anni). Non sono state osservate differenze significative nella C_{max} e AUC_{τ} tra donne sane anziane (età ≥ 65 anni) e donne sane giovani (18-45 anni).

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

Compromissione renale

In uno studio in dose singola per via orale (200 mg) effettuato in soggetti con normale funzionalità renale e in soggetti con compromissione della funzionalità renale di grado moderato (clearance della creatinina 41-60 ml/min) o grave (clearance della creatinina < 20 ml/min), la farmacocinetica di voriconazolo non è stata modificata in modo significativo dalla compromissione renale. Il legame di voriconazolo con le proteine plasmatiche è simile in soggetti con diversi gradi di compromissione renale (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

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

In uno studio in dose multipla per via orale, la AUC_τ è risultata simile in soggetti con cirrosi epatica moderata (Child-Pugh B) trattati con una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno e in soggetti con normale funzionalità epatica trattati con 200 mg due volte al giorno. Non sono disponibili i dati di farmacocinetica per i pazienti con grave cirrosi epatica (Child-Pugh C) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Parte interna:

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Sodio croscarmellosso
Povidone
Magnesio stearato

Ricopertura:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/Alluminio in confezioni da 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 o 100 compresse rivestite con film o dose unitaria.

Blister PVC/Alluminio in confezioni da 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 o 100x1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/835/001-009,
EU/1/13/835/019-024

Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/835/010-018,
EU/1/13/835/025-030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 maggio 2013
Data del rinnovo più recente: 8 febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**
 - Scheda informativa per il paziente riguardo a fototossicità e CCS:
 - Ricorda ai pazienti il rischio di fototossicità e CCS cutaneo durante il trattamento con voriconazolo.
 - Ricorda ai pazienti quando e come segnalare importanti segni e sintomi di fototossicità e cancro della cute.
 - Ricorda ai pazienti di adottare le misure necessarie a minimizzare il rischio di reazioni cutanee e di CCS cutaneo (evitando esposizione alla luce diretta del sole, usando una protezione solare e indumenti protettivi) durante il trattamento con voriconazolo e di informare gli operatori sanitari se si dovessero osservare anomalie cutanee rilevanti.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE (Confezione blister - compresse rivestite con film 50 mg – Confezione da 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film voriconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di voriconazolo

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse rivestite con film
10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
10x1 compresse rivestite con film
14x1 compresse rivestite con film
28x1 compresse rivestite con film
30x1 compresse rivestite con film
56x1 compresse rivestite con film
100x1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/13/835/001 2 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/002 10 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/003 14 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/004 20 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/005 28 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/006 30 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/007 50 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/008 56 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/009 100 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/019 10x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/020 14x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/021 28x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/022 30x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/023 56x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/024 100x1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Voriconazolo Accord #50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister (Foglio del blister - compresse rivestite con film 50 mg (tutte le confezioni blister))

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film
voriconazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE (Confezione blister - compresse rivestite con film 200 mg – Confezione da 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film
voriconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di voriconazolo

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse rivestite con film
10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
50 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
10x1 compresse rivestite con film
14x1 compresse rivestite con film
28x1 compresse rivestite con film
30x1 compresse rivestite con film
56x1 compresse rivestite con film
100x1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/13/835/010 2 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/011 10 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/012 14 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/013 20 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/014 28 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/015 30 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/016 50 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/017 56 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/018 100 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/025 10x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/026 14x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/027 28x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/028 30x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/029 56x1 compresse rivestite con film
EU/1/13/835/030 100x1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Voriconazolo Accord #200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister (Foglio del blister – compresse rivestite con film 200 mg (tutte le confezioni blister))

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film
voriconazolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film **Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film** voriconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Voriconazolo Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Voriconazolo Accord
3. Come prendere Voriconazolo Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Voriconazolo Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Voriconazolo Accord e a cosa serve

Voriconazolo Accord contiene il principio attivo voriconazolo. Voriconazolo Accord è un farmaco antimicotico. Esso agisce interrompendo la crescita o uccidendo i funghi causa di infezioni.

È utilizzato per il trattamento dei pazienti (adulti e bambini di età superiore ai 2 anni) affetti da:

- aspergillosi invasiva (un tipo di infezione micotica causata dalle specie di *Aspergillus*),
- candidemia (un altro tipo di infezione micotica causata dalle specie di *Candida*) in pazienti non-neutropenici (pazienti che non hanno una conta cellulare dei globuli bianchi insolitamente bassa),
- infezioni gravi e invasive causate dalle specie di *Candida*, quando il fungo è resistente al fluconazolo (un altro farmaco antimicotico),
- infezioni micotiche gravi causate dalle specie di *Scedosporium* e *Fusarium* (due diverse specie di funghi).

Voriconazolo Accord è indicato per i pazienti con peggioramento delle infezioni micotiche e potenzialmente in pericolo di vita.

Prevenzione di infezioni micotiche nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo ad alto rischio.

Questo prodotto deve essere utilizzato solo sotto controllo medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Voriconazolo Accord

Non prenda Voriconazolo Accord

se è allergico al voriconazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

È molto importante che informi il medico o il farmacista se sta assumendo o se ha assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione, o medicinali vegetali.

I medicinali inclusi nell'elenco qui di seguito riportato non devono essere utilizzati durante il trattamento con Voriconazolo Accord:

- Terfenadina (per le allergie)
- Astemizolo (per le allergie)
- Cisapride (per i problemi di stomaco)
- Pimozide (per il trattamento delle malattie mentali)
- Chinidina (per l'irregolarità del battito cardiaco)
- Ivabradina (per i sintomi dell'insufficienza cardiaca cronica)
- Rifampicina (per il trattamento della tubercolosi)
- Efavirenz (per il trattamento dell'AIDS) in dosi pari o superiori a 400 mg una volta al giorno
- Carbamazepina (per il trattamento delle convulsioni)
- Fenobarbital (per l'insonnia grave e le convulsioni)
- Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina, diidroergotamina; per l'emicrania)
- Sirolimus (per i pazienti sottoposti a trapianto)
- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 400 mg ed oltre, due volte al giorno
- Erba di S. Giovanni (iperico - integratore a base di piante medicinali)
- Naloxegol (per il trattamento della stipsi specificamente causata da medicinali antidolorifici, chiamati oppioidi [ad es. morfina, ossicodone, fentanil, tramadolo, codeina])
- Tolvaptan (per il trattamento dell'iponatremia, ossia bassi livelli di sodio nel sangue, o per rallentare il declino della funzionalità renale nei pazienti con malattia policistica renale)
- Lurasidone (per il trattamento della depressione)
- Venetoclax (per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica-LLC)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Voriconazolo Accord se:

- ha avuto una reazione allergica ad altri azoli.
- soffre o ha sofferto di una malattia al fegato. Se ha problemi al fegato, il medico potrebbe prescrivere una dose di Voriconazolo Accord più bassa. Il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato durante il trattamento con Voriconazolo Accord effettuando esami del sangue.
- sa di avere una malattia cardiaca, un battito del cuore irregolare, un battito del cuore rallentato o un'alterazione all'elettrocardiogramma (ECG) chiamata "sindrome del QTc lungo".

Deve evitare qualsiasi esposizione al sole e alla luce solare durante il trattamento. È importante coprire le zone di pelle esposte al sole ed usare schermi solari con alto fattore di protezione (SPF), poiché può verificarsi un'aumentata sensibilità della pelle ai raggi UV del sole. Questo fenomeno può essere ulteriormente aumentato da altri farmaci che sensibilizzano la pelle alla luce solare, come il metotrexato. Tali precauzioni sono valide anche per i bambini.

Durante il trattamento con Voriconazolo Accord:

- informi immediatamente il medico se sviluppa
 - ustione solare
 - grave reazione della pelle o bolle.
 - Dolore osseo

Qualora sviluppasse una delle patologie cutanee descritte sopra, il medico potrebbe indirizzarla a un dermatologo, che dopo il consulto potrebbe decidere che è importante sottoporla a visite con cadenza regolare. Con l'uso di lungo periodo di Voriconazolo Accord, esiste un piccolo rischio di sviluppare un carcinoma cutaneo.

Qualora sviluppasse segni di "insufficienza surrenalica", in cui le ghiandole surrenali non producono quantità adeguate di alcuni ormoni steroidei come il cortisolo, che possono determinare sintomi quali: stanchezza cronica o persistente, debolezza muscolare, perdita di appetito, perdita di peso, dolore addominale, informi il medico.

Informi il medico qualora sviluppasse segni di “sindrome di Cushing” in cui il corpo produce quantità eccessive dell’ormone cortisolo, che possono determinare sintomi quali aumento di peso, accumulo di grasso tra le spalle, viso arrotondato, scurimento della pelle dell’addome, assottigliamento di gambe, seni e braccia, assottigliamento della pelle, facile formazione di lividi, aumento degli zuccheri del sangue, crescita eccessiva di peluria sul corpo, sudorazione eccessiva.

Il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato e dei reni effettuando esami del sangue.

Bambini e adolescenti

Voriconazolo Accord non deve essere somministrato ai bambini al di sotto dei 2 anni di età.

Altri medicinali e Voriconazolo Accord:

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, se ha recentemente assunto o se potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione.

Alcuni medicinali, quando assunti contemporaneamente a Voriconazolo Accord, possono modificare l’attività di Voriconazolo Accord oppure Voriconazolo Accord può modificare l’attività di questi medicinali.

Informi il medico se sta assumendo il seguente medicinale perché, se possibile, il trattamento concomitante con Voriconazolo Accord deve essere evitato:

- Ritonavir (per il trattamento dell’AIDS) in dosi da 100 mg due volte al giorno
- Glasdegib (per il trattamento del cancro): se ha bisogno di usare entrambi i farmaci, il suo medico controllerà spesso il suo ritmo cardiaco

Informi il medico se sta assumendo uno di questi due medicinali perché, se possibile, il trattamento concomitante con Voriconazolo Accord deve essere evitato e potrebbe essere necessaria una modifica della dose di voriconazolo:

- Rifabutina (per il trattamento della tubercolosi). Se è già in trattamento con rifabutina, la conta delle cellule del sangue e gli effetti indesiderati alla rifabutina dovranno essere tenuti sotto controllo.
- Fenitoina (per il trattamento dell’epilessia). Se è già in trattamento con fenitoina, le concentrazioni di fenitoina nel sangue dovranno essere controllate durante il trattamento con Voriconazolo Accord e la dose che assume potrà essere aggiustata.

Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali perché potrebbero essere necessari una modifica della dose o un monitoraggio della dose per verificare se questi medicinali e/o Voriconazolo Accord continuano ad avere l’effetto desiderato:

- Warfarin ed altri anticoagulanti (per es. fenprocumone, acenocumarolo; per rallentare il processo di coagulazione del sangue)
 - Ciclosporina (per i pazienti sottoposti a trapianto)
 - Tacrolimus (per i pazienti sottoposti a trapianto)
 - Sulfaniluree (per es. tolbutamide, glipizide e gliburide) (per il diabete)
 - Statine (per es. atorvastatina, simvastatina) (per ridurre il colesterolo)
 - Benzodiazepine (per es. midazolam, triazolam) (per l’insonnia grave e lo stress)
 - Omeprazolo (per il trattamento dell’ulcera)
 - Contraccettivi orali (se prende Voriconazolo Accord durante il trattamento con contraccettivi orali, possono presentarsi effetti indesiderati come nausea e disturbi mestruali)
 - Alcaloidi della Vinca (per es. vincristina e vinblastina) (per il trattamento del cancro)
 - Inibitori della tirosin chinasi (per es. axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (per il trattamento del cancro)
- Tretinoina (per il trattamento della leucemia)
- Indinavir ed altri inibitori delle proteasi dell’AIDS (per il trattamento dell’AIDS)

- Inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosidici (per es. efavirenz, delavirdina, nevirapina) (per il trattamento dell'AIDS) (alcune dosi di efavirenz NON possono essere assunte insieme a Voriconazolo Accord)
- Metadone (per il trattamento della dipendenza da eroina)
- Alfentanile e fentanile ed altri oppiacei ad azione breve come sufentanile (antidolorifici impiegati per le tecniche chirurgiche)
- Ossicodone e altri oppiacei a lunga durata di azione come idrocodone (utilizzato per il trattamento del dolore da moderato a grave)
- Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (ad es. ibuprofene, diclofenac) (utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione)
- Fluconazolo (impiegato per trattare le infezioni fungine)
- Everolimus (utilizzato per il trattamento del tumore al rene in stato avanzato e nei pazienti sottoposti a trapianto)
- Letemovir (utilizzato per prevenire la malattia da citomegalovirus (CMV) in seguito a trapianto di midollo osseo)
- Ivacaftor: utilizzato per il trattamento della fibrosi cistica
- Flucloxacillina (antibiotico indicato nelle infezioni batteriche)

Gravidanza e allattamento

Voriconazolo Accord non deve essere assunto durante la gravidanza, a meno che non sia stato deciso dal medico. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo adeguato. Contatti immediatamente il medico se resta incinta durante il trattamento con Voriconazolo Accord.

Se è in corso una gravidanza o sta allattando, o se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Voriconazolo Accord può causare offuscamento della vista o una sensibilità fastidiosa alla luce. In tal caso, non dovrà guidare e non dovrà utilizzare utensili o macchinari. In questi casi contatti il medico.

Voriconazolo Accord contiene lattosio

Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere Voriconazolo Accord.

Voriconazolo Accord contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 50 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 200 mg, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Voriconazolo Accord

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico stabilirà la dose adatta per lei in base al suo peso ed al tipo di infezione diagnosticata.

La dose raccomandata per gli adulti (inclusi i pazienti anziani) è la seguente:

	Compresse	
	Pazienti di peso pari a 40 kg ed oltre	Pazienti di peso inferiore ai 40 kg
Dose per le prime 24 ore (Dose da carico)	400 mg ogni 12 ore per le prime 24 ore	200 mg ogni 12 ore per le prime 24 ore

Dose dopo le prime 24 ore (Dose di mantenimento)	200 mg due volte al giorno	100 mg due volte al giorno
--	----------------------------	----------------------------

In base alla risposta al trattamento, il medico può aumentare la dose giornaliera a 300 mg due volte al giorno.

Se ha una cirrosi da lieve a moderata il medico può decidere di ridurre la dose.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose raccomandata nei bambini e negli adolescenti è la seguente:

	Compresse	
	Bambini di età compresa tra 2 e meno di 12 anni e adolescenti di età compresa tra 12 e 14 anni e di peso corporeo inferiore a 50 kg	Adolescenti di età compresa tra 12 e 14 anni e di peso corporeo pari o superiore a 50 kg; tutti gli adolescenti di età superiore a 14 anni
Dose per le prime 24 ore (Dose da carico)	Il trattamento verrà iniziato come infusione	400 mg ogni 12 ore per le prime 24 ore
Dose dopo le prime 24 ore (Dose di mantenimento)	9 mg/kg due volte al giorno (la dose massima è di 350 mg due volte al giorno)	200 mg due volte al giorno

In base alla risposta al trattamento, il medico può aumentare o diminuire la dose giornaliera.

- Le compresse devono essere somministrate solo se il bambino è in grado di ingoiare le compresse.

Prendere le compresse almeno un'ora prima o un'ora dopo i pasti. Ingoiare la compressa intera con un po' di acqua.

Se lei o suo/a figlio/a sta prendendo Voriconazolo Accord per la prevenzione di infezioni micotiche, il suo medico può decidere di sospendere la somministrazione di Voriconazolo Accord se lei o suo figlio/a dovesse sviluppare effetti indesiderati correlati al trattamento.

Se prende più Voriconazolo Accord di quanto deve

Se prende un numero di compresse superiore a quelle che le sono state prescritte (o se un'altra persona prende le sue compresse) contatti il medico o si rechi al più vicino pronto soccorso. Porti con sé la confezione delle compresse di Voriconazolo Accord. Si può verificare intolleranza anomala alla luce se assume più Voriconazolo Accord di quanto deve.

Se dimentica di prendere Voriconazolo Accord

È importante prendere le compresse di Voriconazolo Accord regolarmente ogni giorno alla stessa ora. Se si dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva all'ora giusta. Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

Se interrompe il trattamento con Voriconazolo Accord

È stato dimostrato che l'assunzione delle dosi al momento giusto può aumentare notevolmente l'efficacia del suo medicinale. Pertanto, a meno che il medico non le abbia detto di sospendere il trattamento, è importante continuare a prendere Voriconazolo Accord in modo corretto, come sopra descritto.

Continui a prendere Voriconazolo Accord fino a quando il medico non le dirà di sospendere il trattamento. Non sospenda il trattamento prima del previsto perché l'infezione potrebbe non guarire. I pazienti con un sistema immunitario indebolito o quelli che presentano infezioni difficili da curare possono richiedere un trattamento a lungo termine per impedire che l'infezione ritorni.

Quando il trattamento con Voriconazolo Accord viene sospeso su richiesta del medico non deve verificarsi alcun effetto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si verificano effetti indesiderati, la maggior parte saranno probabilmente di poca importanza e transitori. Tuttavia alcuni possono essere gravi e richiedere l'intervento di un medico.

Effetti indesiderati gravi - Smetta di prendere Voriconazolo Accord e consulti immediatamente un medico

- Eruzione cutanea
- Ittero; Alterazione dei test di funzionalità epatica
- Pancreatite

Altri effetti indesiderati

Molto comuni: si possono verificare in più di 1 persona su 10

- Compromissione della vista (alterazione della vista compresi visione annebbiata, alterata visione dei colori, intolleranza anomala alla percezione visiva della luce, cecità per i colori, patologia dell'occhio, visione con alone, cecità notturna, visione oscillante, visione di scintille, aura visiva, acuità visiva ridotta, luminosità visiva, perdita parziale del campo visivo, macchie davanti agli occhi)
- Febbre
- Eruzioni cutanee
- Nausea, vomito, diarrea
- Mal di testa
- Gonfiore alle estremità
- Dolore di stomaco
- Difficoltà nella respirazione
- Enzimi epatici elevati

Comuni: si possono verificare fino a 1 persona su 10

- Infiammazione dei seni paranasali, infiammazione delle gengive, brividi, spossatezza
- Riduzione, anche grave, del numero di alcuni tipi di globuli rossi (a volte immuno-correlata) e/o bianchi (a volte con febbre), riduzione del numero di cellule del sangue (chiamate piastrine) che rendono possibile la coagulazione del sangue
- Bassi livelli di zucchero nel sangue, bassi livelli di potassio nel sangue, bassi livelli di sodio nel sangue
- Ansia, depressione, confusione, agitazione, disturbi del sonno, allucinazioni
- Convulsioni, tremore o movimenti muscolari incontrollati, formicolio o sensazioni cutanee anormali, aumento del tono muscolare, sonnolenza, capogiri
- Sanguinamento nell'occhio
- Problemi di ritmo cardiaco compreso battito cardiaco molto accelerato, battito cardiaco molto rallentato, svenimento

- Pressione bassa del sangue, infiammazione di una vena (che può essere associata alla formazione di un coagulo nel sangue)
- Difficoltà acuta nella respirazione, dolore al torace, gonfiore del viso (bocca, labbra e attorno agli occhi), accumulo di liquidi nei polmoni
- Costipazione, indigestione, infiammazione delle labbra, Ittero, infiammazione del fegato e lesione al fegato.
- Eruzione cutanea che potrebbe comportare una formazione di vescicole e desquamazione della pelle gravi, caratterizzate da un'area piatta e arrossata della pelle con piccole protuberanze confluenti, rossore della pelle.
- Prurito
- Perdita di capelli
- Mal di schiena
- Insufficienza renale, sangue nelle urine, alterazione dei test di funzionalità renale
- Scottature o reazioni cutanee gravi in seguito all'esposizione alla luce o al sole
- Cancro della pelle

Non comuni: si possono verificare fino a 1 persona su 100

- Sintomi simil-influenzali, irritazione e infiammazione del tratto gastrointestinale, infiammazione del tratto gastrointestinale che può causare diarrea associata agli antibiotici, infiammazione dei vasi linfatici
- Infiammazione del tessuto sottile che riveste la parete interna dall'addome e ricopre l'organo addominale
- Ingrossamento dei linfonodi (talvolta doloroso), insufficienza del midollo osseo (aumento degli eosinofili)
- Ridotta funzionalità delle ghiandole surrenali, attività ridotta della ghiandola tiroidea
- Alterazioni della funzionalità cerebrale, sintomi Parkinson-simili, danno al nervo con conseguente addormentamento, dolore, formicolio o bruciore nelle mani o nei piedi
- Problemi di equilibrio e coordinazione
- Edema del cervello
- Visione doppia, condizioni gravi degli occhi tra cui: dolore ed infiammazione degli occhi e delle palpebre, movimento anormale degli occhi, danno al nervo ottico con compromissione della vista, gonfiore del disco ottico
- Ridotta sensibilità al tatto
- Alterazione del gusto
- Disturbi dell'udito, ronzio nelle orecchie, vertigini
- Infiammazione di alcuni organi interni- pancreas e duodeno, gonfiore e infiammazione della lingua
- Ingrossamento del fegato, insufficienza epatica, malattie della colecisti, calcoli alla colecisti
- Infiammazione delle articolazioni, infiammazione delle vene sottocutanee (che può essere associata alla formazione di coaguli di sangue)
- Infiammazione dei reni, presenza di proteine nelle urine, danno al rene
- Frequenza cardiaca accelerata o battito cardiaco irregolare, a volte con impulsi elettrici
- Elettrocardiogramma (ECG) alterato
- Colesterolo aumentato, urea nel sangue aumentata
- Reazioni cutanee allergiche (a volte gravi) tra cui condizione della pelle potenzialmente letale che causa vescicole e piaghe dolorose della pelle e delle mucose, specialmente in bocca, infiammazione cutanea, orticaria, , arrossamento e irritazione della pelle, colorazione della pelle (rossa o violacea) che potrebbe essere causata da una conta delle piastrine bassa, eczema
- Reazione in sede di infusione

- Reazioni allergiche o risposta immunitaria esagerata
- Infiammazione del tessuto circostante l'osso

Rari: si possono verificare fino a 1 persona su 1.000

- Ghiandola tiroide iperattiva
- Deterioramento della funzionalità cerebrale come complicazione grave di una patologia epatica
- Perdita di gran parte delle fibre del nervo ottico, opacità della cornea, movimento involontario dell'occhio
- Fotosensibilità bollosa
- Disturbo in cui il sistema immunitario dell'organismo attacca una parte del sistema nervoso periferico
- Problemi di ritmo cardiaco o di conduzione (a volte letali)
- Reazione allergica potenzialmente letale
- Disturbi del sistema di coagulazione
- Reazioni cutanee allergiche (a volte gravi), compresi rapido gonfiore (edema) del derma, del tessuto sottocutaneo, della mucosa e dei tessuti sottomucosi, chiazze pruriginose o dolorose di pelle ispessita e arrossata con squame argentee, irritazione della pelle e delle mucose, condizione della pelle potenzialmente letale che provoca il distacco di grandi porzioni dell'epidermide (lo strato esterno della pelle) dagli strati di pelle sottostanti
- Piccole chiazze di pelle secca squamosa, talvolta spessa con punte o 'corni'

Effetti indesiderati con frequenza non nota:

- Lentiggini e macchie pigmentate

Altri effetti indesiderati significativi, la cui frequenza non è nota ma che vanno segnalati immediatamente al medico sono:

- Chiazze rosse, squamose o lesioni cutanee a forma di anello che potrebbero essere sintomi di una malattia autoimmune chiamata lupus eritematoso sistemico

Poiché è stato osservato che Voriconazolo Accord ha effetti sul fegato e sui reni, il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato e dei reni effettuando esami del sangue. Informi il medico se ha dolori di stomaco o se le feci hanno una consistenza diversa dal normale.

Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati persiste o è fastidioso, informi il medico

Un'ustione solare o una reazione cutanea grave a seguito dell'esposizione alla luce o al sole è stata segnalata più di frequente nei bambini. Se lei o suo/a figlio/a dovesse sviluppare disturbi della pelle, il suo medico potrebbe farla/o visitare da un dermatologo che potrà decidere se sia importante per lei o per suo/a figlio/a continuare visite regolari con il dermatologo. Anche gli enzimi epatici elevati sono stati osservati più frequentemente nei bambini.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Voriconazolo Accord

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Voriconazolo Accord

- Il principio attivo è voriconazolo. Ogni compressa contiene 50 mg di voriconazolo (Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film) o 200 mg di voriconazolo (Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film).
- Gli eccipienti sono: lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, sodio croscarmellosso, povidone e magnesio stearato, che costituiscono la parte interna della compressa, e ipromellosa, titanio diossido (E171), lattosio monoidrato e triacetina, che costituiscono il film di rivestimento della compressa (vedere paragrafo 2, Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film o Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film contiene lattosio e sodio).

Descrizione dell'aspetto di Voriconazolo Accord e contenuto della confezione

Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film si presenta sotto forma di compresse rivestite con film, da bianche a biancastre, di forma rotonda, di 7,00 mm circa di diametro, con impresso 'V50' su un lato e lisce sull'altro lato.

Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film si presenta sotto forma di compresse rivestite con film, da bianche a biancastre, di forma ovale, di 15,6 mm circa di lunghezza e 7,8 mm circa di larghezza, con impresso 'V200' su un lato e lisce sull'altro lato.

Voriconazolo Accord 50 mg compresse rivestite con film e Voriconazolo Accord 200 mg compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni da 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 e 100 compresse, oppure in blister (PVC/Alluminio) divisibili per dose unitaria da 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 o 100x1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

Produttore:

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.