

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Hikma 200 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200 mg di voriconazolo.

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

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 217,6 mg di sodio.

Ogni flaconcino contiene 3.200 mg di ciclodestrina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione (polvere per infusione)

Polvere liofilizzata da bianca a bianco sporco.

pH della soluzione ricostituita compreso tra 4,0 a 7,0

Osmolarità: 500± 50 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

Profilassi di infezioni 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).

Si raccomanda di somministrare voriconazolo ad una velocità massima di infusione di 3 mg/kg/h nell'arco di 1-3 ore.

Trattamento

Adulti

Voriconazolo Hikma 200 mg polvere per soluzione per infusione è indicato unicamente per uso endovenoso. Forme farmaceutiche di voriconazolo per uso orale sono disponibili da parte di altri produttori.

La terapia deve essere avviata con la dose da carico specificata di Voriconazolo Hikma per via endovenosa o orale, in modo da poter raggiungere al Giorno 1 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*	
		<i>Pazienti di peso pari a 40 kg e oltre**</i>	<i>Pazienti di peso inferiore ai 40 kg**</i>
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

*Formulazioni di voriconazolo per uso orale sono disponibili da parte di altri produttori

**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 il paziente non tollera il trattamento per via endovenosa alla dose di 4 mg/kg due volte al giorno, la dose dovrà essere ridotta a 3 mg/kg due volte al giorno.

Se la risposta del paziente al trattamento è inadeguata, la dose di mantenimento può essere aumentata a 300 mg due volte al giorno per via 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 per via orale di 50 mg alla volta fino alla dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno (o di 100 mg due volte al giorno per pazienti di peso inferiore ai 40 kg).

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

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

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

Il regime posologico raccomandato è il seguente:

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

* Formulazioni di voriconazolo per uso orale sono disponibili da parte di altri produttori

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

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

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

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

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

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

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

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

Efavirenz può essere somministrato insieme a voriconazolo se si aumenta la dose di mantenimento di voriconazolo a 400 mg ogni 12 ore e si riduce del 50% la dose di efavirenz, ad esempio 300 mg una volta al giorno. Al termine del trattamento con voriconazolo, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Anziani

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

Compromissione renale

In pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (clearance della creatinina < 50 ml/min), si verifica un accumulo dell'eccipiente per la solubilità endovenosa (SBECD). In questi pazienti si deve somministrare voriconazolo per via orale, a meno che la valutazione del rapporto rischio-beneficio per il paziente giustifichi l'uso del voriconazolo per via endovenosa.

I livelli di creatinina sierica devono essere attentamente monitorati in questi pazienti e, qualora si verificasse un aumento di questi livelli, bisognerà valutare la possibilità di passare al trattamento per via orale (vedere paragrafo 5.2).

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.

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

Compromissione epatica

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

È controindicata la somministrazione concomitante di voriconazolo con medicinali che sono altamente dipendenti dal CYP3A4 per il metabolismo e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a reazioni gravi e/o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.5):

- Terfenadina, astemizolo
- Cisapride
- Pimozide, lurasidone
- Chinidina
- Ivabradina
- Alcaloidi della segale cornuta (per esempio ergotamina, diidroergotamina)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptan
- Finerenone
- Venetoclax: Somministrazione concomitante controindicata all'inizio e durante la fase di aumento graduale della dose di venetoclax.

È controindicata la somministrazione concomitante di voriconazolo con medicinali che inducono CYP3A4 e che riducono significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo:

Somministrazione concomitante con rifampicina, carbamazepina, barbiturici a lunga durata d'azione, per esempio fenobarbital, ed erba di S. Giovanni (iperico, *Hypericum perforatum* L.) (vedere paragrafo 4.5).

- Efavirenz:

La somministrazione concomitante di voriconazolo alle dosi standard con efavirenz alle dosi pari o superiori a 400 mg una volta al giorno è controindicata (vedere paragrafo 4.5). Per informazioni sulla somministrazione concomitante di voriconazolo con dosi inferiori di efavirenz vedere paragrafo 4.4.

- Ritonavir:

La somministrazione concomitante con alte dosi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) è controindicata (vedere paragrafo 4.5). Per informazioni sulla somministrazione concomitante con dosi inferiori di ritonavir vedere paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

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

Durata del trattamento

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

Apparato cardiovascolare

Voriconazolo è stato associato a prolungamento dell'intervallo QTc. Sono stati segnalati rari casi di torsione di punta in pazienti in trattamento con voriconazolo che presentavano fattori di rischio quali anamnesi positiva per chemioterapia 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 potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico di 500 msec (vedere paragrafo 5.1).

Reazioni correlate all'infusione endovenosa

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

Epatotossicità

Negli studi clinici, sono stati segnalati casi di gravi reazioni epatiche durante il trattamento con voriconazolo (incluse manifestazioni cliniche di epatite, colestasi e insufficienza epatica fulminante, con casi di decesso). Episodi di reazioni epatiche sono stati riscontrati principalmente in pazienti con gravi condizioni cliniche di base (prevalentemente 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 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, 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 la durata del trattamento viene prolungata (vedere paragrafo 4.2), in assenza di variazioni dei valori della funzionalità epatica la frequenza di monitoraggio può essere ridotta a cadenza mensile.

Se i valori delle analisi della funzionalità epatica dovessero aumentare notevolmente, Voriconazolo Hikma 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 Hikma è stato associato a fototossicità comprese reazioni quali efelidi,

lentiggini, cheratosi attinica e pseudoporfiria. C'è un potenziale aumento del rischio di reazioni cutanee/tossicità cutanea con l'uso concomitante di agenti fotosensibilizzanti (per esempio metotrexato, ecc). Si raccomanda che tutti i pazienti, compresi i bambini, evitino l'esposizione alla luce solare diretta durante il trattamento con Voriconazolo Hikma 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 Hikma 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 Hikma, 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 Hikma qualora si identifichino lesioni cutanee precancerose o un carcinoma a cellule squamose (vedere sotto la sezione Terapia a lungo termine).

- Reazioni cutanee esfoliative

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 Hikma deve essere interrotta.

Eventi surrenalici

Casi irreversibili di insufficienza surrenalica sono stati riportati in pazienti in trattamento con azoli, tra cui 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 Hikma (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 Hikma (vedere paragrafo 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 Hikmadopo consulto multidisciplinare (vedere paragrafo 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. 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 gravi tra cui fototossicità e CCS, disturbi della vista gravi o prolungati e periostite), occorre prendere in considerazione la sospensione di voriconazolo e l'uso di agenti antimicotici alternativi.

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450)

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

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

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

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 permettere raccomandazioni sul dosaggio 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 della tossicità correlate 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 della 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

Sodio

Questo medicinale contiene 217,6 mg di sodio per flaconcino equivalente a 10,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Ciclodestrine

La polvere per soluzione per infusione contiene ciclodestrine (3200 mg ciclodestrine per flaconcino che corrisponde a 160 mg/ml quando ricostituita in 20 ml, vedere il paragrafo 2 e 6.1) che possono influenzare le proprietà (come la tossicità) della sostanza attiva o di altri medicinali. Gli aspetti di sicurezza delle ciclodestrine sono stati considerati durante lo sviluppo e la valutazione della sicurezza di questo medicinale.

Si può manifestare un accumulo di ciclodestrina nei pazienti con disfunzione renale da moderata a grave.

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, pimozide) (vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra voriconazolo e altri medicinali sono elencate nella tabella riportata di seguito (“una volta al giorno” è indicato come “QD”, “due volte al giorno” come “BID”, “tre volte al giorno” come “TID” e “non determinato” come “ND”) ordinate per classe terapeutica. 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	Interazione Variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
Antiacidi		
Cimetidina (400 mg BID) <i>[inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico]</i>	Voriconazolo C_{max} $\uparrow$ 18% Voriconazolo AUC_{τ} $\uparrow$ 23%	Nessun aggiustamento della dose.
Omeprazolo (40 mg QD)* <i>[inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4]</i>	Omeprazolo C_{max} $\uparrow$ 116% Omeprazolo AUC_{τ} $\uparrow$ 280% Voriconazolo C_{max} $\uparrow$ 15% Voriconazolo AUC_{τ} $\uparrow$ 41% Anche altri inibitori di pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, possono essere inibiti dal voriconazolo, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.	Non è raccomandato un aggiustamento della dose di voriconazolo. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo alla dose di 40 mg o superiore, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.
Ranitidina (150 mg BID) <i>[aumenta il pH gastrico]</i>	Voriconazolo C_{max} e AUC_{τ} $\leftrightarrow$	Nessun aggiustamento della dose.
Antiarritmici		
Digossina (0,25 mg QD) <i>[substrato della P-gp]</i>	Digossina C_{max} $\leftrightarrow$ Digossina AUC_{τ} $\leftrightarrow$	Nessun aggiustamento della dose.
Chinidina <i>[substrato del CYP3A4]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l’aumento delle concentrazioni plasmatiche di chinidina può causare un prolungamento dell’intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

Antibatterici		
Flucloxacillina <i>[induttore del CYP450]</i>	Sono state riportate 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.
Antibiotici macrolidi Azitromicina (500 mg QD) Eritromicina (1 g BID) <i>[inibitore del CYP3A4]</i>	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.
Rifabutina <i>[potente induttore del CYP450]</i> 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 esempio, uveite).
Rifampicina (600 mg QD) <i>[potente induttore del CYP450]</i>	Voriconazolo C_{max} ↓ 93% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 96%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Antitumorali		
Glasdegib <i>[substrato del CYP3A4]</i>	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche di glasdegib ed il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc.	Se non fosse possibile evitare l'uso concomitante, si raccomanda un frequente monitoraggio mediante ECG (vedere paragrafo 4.4).

Tretinoina [substrato del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo potrebbe aumentare le concentrazioni di tretinoina e il rischio di reazioni avverse (pseudotumor cerebri, ipercalcemia).	Nel corso del trattamento con voriconazolo e dopo la sua interruzione, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio di tretinoina.
Inibitori della tirosin chinasi (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [substrati del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, il voriconazolo potrebbe determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli inibitori della tirosin chinasi metabolizzati dal CYP3A4.	Se non fosse possibile evitare l'uso concomitante, si raccomandano una riduzione del dosaggio dell'inibitore della tirosin chinasi e un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).
Venetoclax [substrato del CYP3A]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di venetoclax.	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.
Alcaloidi della Vinca (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: vincristina e vinblastina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della vinca e causare neurotossicità.	Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose degli alcaloidi della vinca.
Anticoagulanti		
Warfarin (30 mg in dose singola, somministrato in concomitanza con 300 mg BID di voriconazolo) [substrato del CYP2C9]	L'incremento massimo del tempo di protrombina è stato circa il doppio.	Si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina o di eseguire ulteriori test idonei della coagulazione, e la dose degli anticoagulanti deve essere adattata di conseguenza.
Altri anticoagulanti cumarinici orali (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: fenprocumone, acenocumarolo) [substrati del CYP2C9 e CYP3A4]	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.	
Anticonvulsivanti		

Carbamazepina e barbiturici a lunga azione (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: fenobarbital, metilfenobarbital) <i>[potenti induttori 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)
Fenitoina <i>[substrato del CYP2C9 e potente induttore del CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (somministrata in concomitanza con voriconazolo 400 mg BID)*	Voriconazolo C_{max} ↓ 49% Voriconazolo AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoina C_{max} ↑ 67% Fenitoina AUC_{τ} ↑ 81% Rispetto a voriconazolo 200 mg BID, Voriconazolo C_{max} ↑ 34% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 39%	L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina. La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg EV BID, o da 200 mg a 400 mg 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).
Antidiabetici		
Sulfoniluree (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: tolbutamide, glipizide, gliburide) <i>[substrati del CYP2C9]</i>	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle sulfoniluree con conseguente ipoglicemia.	Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di sulfoniluree.
Antimicotici		
Fluconazolo (200 mg QD) <i>[inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4]</i>	Voriconazolo C_{max} ↑ 57% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 79% Fluconazolo C_{max} ND Fluconazolo AUC_{τ} ND	Non è stata determinata la riduzione della dose e/o la frequenza di somministrazione del voriconazolo e del fluconazolo che possa eliminare questo effetto. Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo.
Antistaminici		
Astemizolo <i>[substrato del CYP3A4]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Terfenadina <i>[substrato del CYP3A4]</i>	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di terfenadina può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

Agenti anti HIV		
Indinavir (800 mg TID) <i>[inibitore e substrato del CYP3A4]</i>	Indinavir $C_{max} \leftrightarrow$ Indinavir $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Voriconazolo $C_{max} \leftrightarrow$ Voriconazolo $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Nessun aggiustamento della dose.
Ritonavir (inibitore della proteasi) <i>[potente induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4]</i> Dose alta (400 mg BID) Dose bassa (100 mg BID)*	 Ritonavir C_{max} e $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Voriconazolo $C_{max} \downarrow 66\%$ Voriconazolo $AUC_{\tau} \downarrow 82\%$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 25\%$ Ritonavir $AUC_{\tau} \downarrow 13\%$ Voriconazolo $C_{max} \downarrow 24\%$ Voriconazolo $AUC_{\tau} \downarrow 39\%$	 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.
Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: saquinavir, amprenavir e nelfinavir)* <i>[substrati e inibitori del CYP3A4]</i>	Interazioni non studiate clinicamente. Gli studi <i>in vitro</i> mostrano che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV, inoltre il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli inibitori delle proteasi dell'HIV.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.

Efavirenz (un inibitore nonnucleosidico della trascrittasi inversa, (NNRTI)) [<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 alle dosi pari o superiori a 400 mg QD è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Voriconazolo può essere somministrato in concomitanza con efavirenz se la dose di mantenimento di voriconazolo è aumentata a 400 mg BID e la dose di efavirenz è diminuita a 300 mg QD. Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, la dose iniziale di efavirenz deve essere ripristinata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Altri inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: delavirdina, nevirapina)* [<i>substrati, inibitori del CYP3A4 o induttori del CYP450</i>]	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.	Possono essere necessari un attento monitoraggio di eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o della mancanza di efficacia, e un aggiustamento della dose.
Antipsicotici		
Lurasidone [<i>substrato del CYP3A4</i>]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di lurasidone.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Pimozide [<i>substrato del CYP3A4</i>]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Anti-virali		
Letermovir [<i>induttore del CYP2C9 e del CYP2C9</i>]	Voriconazolo C_{max} ↓ 39% Voriconazolo AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazolo C_{12} ↓ 51%	Se la somministrazione concomitante di voriconazolo e letermovir non può essere evitata, è necessario monitorare la perdita di efficacia di voriconazolo.

Benzodiazepine		
[substrati del CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg in dose singola e.v.) Midazolam (7,5 mg in dose singola orale) Altre benzodiazepine (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: triazolam, alprazolam)	In uno studio indipendente pubblicato, Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 3,7 volte In uno studio indipendente pubblicato, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 volte Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 10,3 volte Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche di altre benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 e causare un effetto sedativo prolungato.	Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di benzodiazepine.
Agenti cardiovascolari		
Ivabradina [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Potenziatori del regolatore della conduttanza transmembrana di fibrosi cistica		
Ivacaftor [substrato del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche di ivacaftor, con conseguente rischio di aumento delle reazioni avverse.	Una riduzione della dose di ivacaftor è raccomandata.
Derivati della segale cornuta		
Alcaloidi della segale cornuta (a titolo esemplificativo, ma non esaustivo: ergotamina e diidroergotamina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta con conseguente ergotismo.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Agenti per la motilità gastrointestinale		
Cisapride [substrato del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Medicinali di origine vegetale		
Erba di S. Giovanni (iperico, <i>Hypericum perforatum</i> L.) [tore del CYP450; induttore della P-gp] 300 mg TID (somministrato in concomitanza con una dose singola di voriconazolo 400 mg)	In uno studio indipendente pubblicato, Voriconazolo AUC_{0-∞} ↓ 59%	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

Immunosuppressants		
<i>[substrati del CYP3A4]</i>		
Ciclosporina (in pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene in corso di terapia cronica con ciclosporina)	Ciclosporina C_{max} ↑ 13% Ciclosporina AUC_{τ} ↑ 70%	Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorarne attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. <u>Quando la somministrazione di voriconazolo viene interrotta, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.</u>
Everolimus <i>[anche substrato della P-gp]</i>	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di everolimus.	La somministrazione concomitante di voriconazolo con everolimus non è raccomandata perché si ritiene che il voriconazolo possa aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus (vedere paragrafo 4.4).
Sirolimus (2 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 volte Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 volte	La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose di tacrolimus e di monitorarne attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. <u>Quando la somministrazione di voriconazolo viene interrotta, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.</u>
Acido micofenolico (1 g in dose singola) <i>[substrato della UDP-glucuronil transferasi]</i>	Acido micofenolico C_{max} ↔ Acido micofenolico AUC_t ↔	Nessun aggiustamento della dose.
Agenti ipolipemizzanti/Inibitori della HMG-CoA reduttasi		

Statine (per esempio, lovastatina) [substrati del CYP3A4]	Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti le concentrazioni plasmatiche delle statine metabolizzate dal CYP3A4 con conseguente rabdomiolisi.	Se la somministrazione concomitante di voriconazolo e statine metabolizzate dal CYP3A4 non può essere evitata, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della statina.
Antagonisti selettivi non steroidei del recettore mineralcorticoide (RM)		
Finerenone [substrato del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di finerenone.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)		
[substrati del CYP2C9] Ibuprofene (400 mg in dose singola) Diclofenac (50 mg in dose singola)	S-Ibuprofene C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofene $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS. Può essere necessaria una riduzione della dose dei FANS.
Oppioidi		
Oppiacei a lunga azione [substrati del CYP3A4] Ossicodone (10 mg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Ossicodone C_{max} ↑ 1,7 volte Ossicodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 volte	Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose di ossicodone e di altri oppiacei a lunga durata di azione, metabolizzati dal CYP3A4 (per es., idrocodone). Può essere necessario un frequente monitoraggio delle reazioni avverse associate all'uso degli oppiacei.
Metadone (32-100 mg QD) [substrato del CYP3A4]	R-metadone (attivo) C_{max} ↑ 31% R-metadone (attivo) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadone C_{max} ↑ 65% S-metadone AUC_{τ} ↑ 103%	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.
Oppiacei ad azione breve [substrati del CYP3A4] Alfentanile (20 µg/kg in dose singola, in concomitanza con naloxone) Fentanile (5 µg/kg in dose singola)	In uno studio indipendente pubblicato, Alfentanile $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 volte In uno studio indipendente pubblicato, Fentanile $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 volte	Deve essere presa in considerazione 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). Si raccomanda un frequente ed accurato monitoraggio della depressione respiratoria e delle altre reazioni avverse associate agli oppiacei.
Antagonisti del recettore degli oppioidi		
Naloxegol [substrato del CYP3A4]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di naloxegol.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

Contraccettivi orali		
Contraccettivi orali* [substrato del CYP3A4; inibitore del CYP2C19] Noretisterone /etinilestradiolo (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiolo C_{max} ↑ 36% Etinilestradiolo AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterone C_{max} ↑ 15% Noretisterone AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazolo C_{max} ↑ 14% Voriconazolo AUC_{τ} ↑ 46%	Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse correlate all'uso dei contraccettivi orali in aggiunta a quelle correlate al voriconazolo.
Steroidi		
Corticosteroidi Prednisolone (60 mg in dose singola) [substrato del CYP3A4]	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 esempio budesonide e corticosteroidi per via intranasale) devono essere attentamente monitorati per escludere una disfunzione della corteccia surrenale sia durante la terapia sia quando la somministrazione di voriconazolo viene interrotta (vedere paragrafo 4.4).
Antagonisti del recettore della vasopressina		
Tolvaptan [substrato del CYP3A]	Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è probabile che il voriconazolo aumenti in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di tolvaptan.	Controindicata (vedere paragrafo 4.3)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Voriconazolo Hikma 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 Hikma.

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 Hikma 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 in adulti si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (di cui 1.603 pazienti arruolati in studi terapeutici e 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 stati 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) e sono suddivise per classificazione per organi e sistemi.

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

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

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	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 (incluso CCS cutaneo <i>in situ</i> o 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, ipertonìa 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 oculogira, diplopia, sclerite, blefarite	atrofia ottica, opacità della cornea	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			ipoacusia, vertigini, tinnito		

Classificazione 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)
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 epidermica tossica ⁸ , reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ⁸ , angioedema, cheratosi attinica*, pseudoporfiria, eritema multiforme, psoriasi, eruzione da farmaci	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)
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 frequenza è basata su uno studio osservazionale con dati di real world ottenuti da fonti secondarie di dati 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 alone, cecità notturna, oscillopsia, fotopsia, scotoma scintillante, acuità visiva ridotta, luminosità visiva, difetto del campo visivo, mosche volanti e xantopsia) sono stati molto comuni con voriconazolo. Questi casi di compromissione della vista sono stati transitori e completamente reversibili e la maggior parte si è risolta 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. La compromissione della vista è stata generalmente lieve, solo raramente ha richiesto la sospensione del trattamento e non è stata associata a sequele a lungo termine. La compromissione della vista può essere associata ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

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

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

Reazioni dermatologiche

Le reazioni dermatologiche si sono verificate molto comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri 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 (rara) 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 Hikma 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 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, epatite e insufficienza epatica che hanno portato al decesso del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate all'infusione endovenosa

Durante l'infusione della formulazione endovenosa di voriconazolo in soggetti sani sono state riportate reazioni anafilattoidi incluse arrossamento cutaneo, febbre, sudorazione, tachicardia, senso di costrizione toracica, dispnea, senso di debolezza, nausea, prurito e rash. I sintomi sono comparsi immediatamente dopo l'inizio dell'infusione endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

Profilassi

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione 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 pediatrici 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. L'eccipiente per la solubilità endovenosa, SBECD, viene eliminato attraverso emodialisi con una clearance di 55 ml/min. In caso di sovradosaggio, l'emodialisi può essere di aiuto per eliminare il voriconazolo e l'eccipiente SBECD dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Voriconazolo è un 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 stato dimostrato 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 clinica e sicurezza

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

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

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

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

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

Breakpoints

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

antifungini, i risultati delle MIC possono essere interpretati utilizzando i breakpoints stabiliti dall'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Breakpoints EUCAST

Specie di <i>Candida</i> e <i>Aspergillus</i>	Breakpoint della Minima Concentrazione Inibente MIC (mg/L)	
	≤S (Sensibile)	>R (Resistente)
<i>Candida albicans</i> ¹	0.06	0.25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0.06	0.25
<i>Candida glabrata</i>	Prove insufficienti (EI)	EI
<i>Candida krusei</i>	IE	EI
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0.125	0.25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0.125	0.25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	EI	EI
Breakpoints non correlate ad altre specie di <i>Candida</i> ³	EI	EI
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	EI ⁵	EI ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	EI ⁵	EI ⁵
Breakpoints non correlate ad altre specie ⁶	EI	EI

¹ Ceppi con valori di MIC superiori al breakpoint Sensibile/Intermedio (S/I) sono rari o non ancora riportati. I test di identificazione e sensibilità antimicrobica su questi ceppi fungini di isolamento clinico devono essere ripetuti e, se il risultato è confermato, il ceppo isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento. Fino a quando si ha evidenza relativa alla risposta clinica per gli isolati confermati con valori di MIC superiori al breakpoint resistente corrente, questi devono essere riportati come resistenti. Si è ottenuta una risposta clinica del 76% nelle infezioni causate dalle specie elencate di seguito con valori di MIC inferiori o pari ai valori di cut-off epidemiologici. Pertanto, le popolazioni wild type di *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* e *C. Tropicalis* sono considerate sensibili.

² I valori di cut-off epidemiologici (ECOFF) per queste specie sono in generale superiori a quelli per *C. Albicans*.

³ Sono stati determinati, principalmente sulla base dei dati di farmacocinetica/farmacodinamica, breakpoints non correlati ad altre specie, indipendenti dalle distribuzioni MIC di specifiche specie di *Candida*. Da utilizzare esclusivamente per organismi che hanno breakpoints specifici.

⁴ L'Area di incertezza Tecnica (ATU) è 2. Riportare come R con il seguente commento: "In alcune situazioni cliniche (forme di infezioni non invasive) è possibile utilizzare il voriconazolo purché venga garantita un'esposizione sufficiente".

⁵ I valori ECOFF per queste specie sono in generale superiori a una diluizione doppia rispetto ad *A. Fumigatus*.

⁶ Non sono stati determinati breakpoints non correlati ad altre specie.

Esperienza clinica

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

Infezioni da *Aspergillus* – efficacia in pazienti con aspergillosi e prognosi infausta

Voriconazolo possiede un'attività fungicida *in vitro* nei confronti di *Aspergillus* spp. L'efficacia e l'aumento della sopravvivenza nei pazienti in terapia con voriconazolo rispetto a quelli trattati con amfotericina B convenzionale nel trattamento primario dell'aspergillosi acuta invasiva è stata dimostrata in uno studio multicentrico randomizzato in aperto effettuato su 277 pazienti immunocompromessi trattati per 12 settimane. Voriconazolo è stato somministrato per via endovenosa con una dose da carico di 6 mg/kg ogni 12 ore per le prime 24 ore, seguita da una dose di mantenimento di 4 mg/kg ogni 12 ore per almeno 7 giorni. La terapia è stata quindi sostituita con la formulazione per via orale, ad una dose di 200 mg ogni 12 ore. La durata mediana della terapia con voriconazolo per via endovenosa è stata di 10 giorni (range 2-85 giorni). Dopo la terapia con voriconazolo per via endovenosa, la durata mediana della terapia con voriconazolo per via orale è stata di 76 giorni (range 2-232 giorni).

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

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

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

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, un 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 una frequenza di successo clinico per voriconazolo *versus* un regime di trattamento con amfotericina B seguita da fluconazolo pari a 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>
------------------------	---------------------------------	---

Fine trattamento	178 (72 %)	88 (72 %)
2 settimane dopo fine trattamento	125 (50 %)	62 (51 %)
6 settimane dopo fine trattamento	104 (42 %)	55 (45 %)
12 settimane dopo fine trattamento	104 (42 %)	51 (42 %)

Infezioni gravi da *Candida* refrattarie

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

Infezioni da *Scedosporium* e *Fusarium*

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

Scedosporium spp.: Una risposta positiva alla terapia con voriconazolo è stata riscontrata in 16 (6 risposte complete e 10 parziali) dei 28 pazienti con infezioni da *S. apiospermum* e in 2 (in entrambi i casi risposte parziali) dei 7 pazienti con infezioni da *S. prolificans*. Inoltre, una risposta positiva è stata riscontrata in 1 dei 3 pazienti con infezioni causate da più di un microrganismo, incluso lo *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Sette pazienti su 17 (3 risposte complete e 4 parziali) sono stati trattati con successo con voriconazolo. Di questi 7 pazienti, 3 presentavano un'infezione oculare, 1 sinusale e 3 avevano un'infezione disseminata. Altri 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 mieloablativo. La profilassi con il farmaco dello studio è iniziata immediatamente dopo il trapianto (HSCT): a 224 pazienti è stato somministrato voriconazolo e a 241 pazienti itraconazolo. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 96 giorni per voriconazolo e 68 giorni per itraconazolo nel gruppo MITT.

Le percentuali 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**
Completamento 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

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

LMA

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

* Endpoint primario dello studio

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

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

Regimi di condizionamento mieloloablativo

Endpoint studio	Voriconazolo (N=125)	Itraconazolo (N=143)	Differenza tra le proporzioni e intervallo di confidenza (CI) 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, noncomparativo, multicentrico su pazienti adulti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) con precedente IFI certa o probabile. L'endpoint primario era la percentuale 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 aspergillosi, 5 con candidiasi e 4 con altri tipi di IFI. La durata media della profilassi con il farmaco dello studio è stata di 95,5 giorni per il gruppo MITT.

Una IFI certa o probabile si è sviluppata nel 7,5% (3/40) dei pazienti durante il primo anno dopo HSCT, tra cui un paziente con candidemia, uno con scedosporiosi (entrambi recidive di una precedente IFI) e uno con zigomicosi. La percentuale di sopravvivenza è stata 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 pediatrici di età compresa tra 2 e < 18 anni sono stati trattati con voriconazolo in due studi clinici prospettici, in aperto, non comparativi, multicentrici. Uno studio ha arruolato 31 pazienti con aspergillosi invasiva possibile, comprovata o probabile, 14 dei quali, con aspergillosi invasiva comprovata o probabile, sono stati inclusi nelle analisi di efficacia MITT. Il secondo studio ha arruolato 22 pazienti con candidiasi invasiva, comprese candidemia e candidiasi dell'esofago, che richiedevano una terapia primaria o di salvataggio, 17 dei quali sono stati inclusi nelle analisi di efficacia MITT. Per i pazienti con aspergillosi invasiva i tassi complessivi di risposta globale a 6 settimane sono stati 64,3% (9/14), il tasso di risposta globale è stato 40% (2/5) per i pazienti di età compresa tra 2 e < 12 anni e 77,8% (7/9) per i pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni. Per i pazienti con candidemia, il tasso di risposta globale alla fine del trattamento è stato 85,7% (6/7) e per i pazienti con candidiasi all'esofago il tasso di risposta globale alla fine dello studio è stato 70% (7/10). Il tasso di risposta complessiva (candidemia e candidiasi all'esofago combinate) è stato 88,9% (8/9) per i pazienti di età compresa tra 2 e <12 anni e 62,5% (5/8) per i pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni.

Studi clinici sull'intervallo QTc

E' stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QTc in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5.1, 4.8 e 8.2 msec per voriconazolo e 7.0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc $\geq$ 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 popolazioni particolari 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_T). 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_T 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

Gli 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_T) rispetto alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori. I soggetti che sono buoni metabolizzatori eterozigoti presentano un'esposizione al voriconazolo in media 2 volte superiore alle controparti omozigoti che sono buoni metabolizzatori.

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

Eliminazione

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

Dopo somministrazione di una dose radiomarcata di voriconazolo, circa l'80% della radioattività si ritrova nelle urine dopo somministrazione multipla per via endovenosa e l'83% nelle urine dopo

somministrazione multipla per via orale. La maggior parte (> 94%) della radioattività totale viene escreta nelle prime 96 ore dopo somministrazione orale o endovenosa.

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

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Sesso di appartenenza

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

Nel programma clinico non è stato effettuato alcun aggiustamento della dose in base al sesso dei pazienti. Il profilo di sicurezza e le concentrazioni 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 sono risultate paragonabili a quelle riscontrate negli adulti che ricevevano gli stessi regimi posologici. Tuttavia, un'esposizione più bassa al voriconazolo è stata osservata in alcuni giovani adolescenti con un basso peso corporeo rispetto agli adulti. È probabile che questi soggetti possono metabolizzare il voriconazolo in modo più simile ai bambini che agli adolescenti/adulti. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, adolescenti di età compresa tra 12 e 14 anni e di peso corporeo inferiore a 50 kg devono ricevere le dosi indicate per i bambini (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

In pazienti con disfunzione renale moderata-grave (livelli della creatinina sierica > 2,5 mg/dl), si verifica un accumulo dell'eccipiente per la solubilità endovenosa, SBECD (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Dopo una singola dose orale (200 mg), la AUC_{τ} 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, voriconazolo ha causato anche minime alterazioni a livello delle ghiandole surrenali. Studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità o potenziale carcinogenico non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo.

Negli studi sulla riproduzione è stato osservato che voriconazolo è teratogeno nei ratti ed embriotossico nei conigli in presenza di esposizioni sistemiche uguali a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo.

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

I dati preclinici sull'eccipiente per la solubilità endovenosa, SBECD, hanno indicato che i principali effetti sono stati la vacuolizzazione dell'epitelio del tratto urinario e l'attivazione dei macrofagi in fegato e polmoni negli studi di tossicità con dosi ripetute. Poiché il risultato al test GMPT (test di massimizzazione della cavia) è stato positivo, i medici dovranno essere consapevoli del potenziale di ipersensibilizzazione della formulazione endovenosa. Gli studi convenzionali di genotossicità e riproduzione condotti con l'eccipiente SBECD non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con l'eccipiente SBECD. E' stato dimostrato che un'impurezza presente nell'eccipiente SBECD rappresenta nei roditori un agente mutageno alchilante con evidenze di cancerogenesi. Questa impurezza dovrà essere considerata quale sostanza dotata di potenziale cancerogeno nell'uomo. Alla luce di questi dati la durata del trattamento con la formulazione endovenosa non deve superare i 6 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sulfobutiletere beta ciclodestrina sodica (SBECD).

6.2 Incompatibilità

Voriconazolo Hikma non deve essere infuso contemporaneamente nella stessa linea o cannula con altri prodotti per via endovenosa. È necessario controllare la sacca per assicurarsi che l'infusione sia stata completata. Quando l'infusione di Voriconazolo Hikma è stata completata, la linea di infusione può essere utilizzata per la somministrazione di altri prodotti per via endovenosa.

Emoderivati e infusione di soluzioni concentrate di elettroliti di breve durata

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

Nutrizione parenterale totale

Non è necessario che la nutrizione parenterale totale venga interrotta quando prescritta insieme a Voriconazolo Hikma, ma deve essere somministrata attraverso una linea diversa. Se l'infusione è effettuata attraverso un catetere a più vie, la nutrizione parenterale totale deve essere somministrata impiegando una via d'accesso diversa da quella utilizzata per la somministrazione di Voriconazolo Hikma.

Voriconazolo Hikma non deve essere diluito con la Soluzione di Bicarbonato di Sodio 4,2%. La compatibilità di Voriconazolo Hikma con altre concentrazioni non è nota.

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 36 ore tra 2°C e 8°C per la soluzione ricostituita.

Dopo diluizione

La stabilità chimica e fisica della soluzione diluita per l'infusione è stata dimostrata per un periodo di 36 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C seguita da 3 ore a temperatura ambiente.

Dal punto di vista microbiologico, una volta ricostituito, il medicinale deve essere utilizzato

immediatamente. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente il medicinale non deve essere conservato per oltre 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero), a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di temperatura di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro Tipo I trasparenti da 30 ml con tappo di gomma clorobutilica e sigillati con chiusura in alluminio flip-off con plastica rossa opaca nella parte superiore. Confezione da 1 o 5 flaconcini.

Non tutte le confezioni potrebbero essere in commercio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

La polvere viene ricostituita o con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili o con 19 ml di soluzione per infusione di Sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per ottenere un volume estraibile pari a 20 ml di un concentrato trasparente contenente 10 mg/ml di voriconazolo. Si raccomanda di usare una siringa standard da 20 ml (non automatica) per assicurarsi che la quantità esatta di acqua per preparazioni iniettabili (19,0 ml) o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) venga prelevata.

Dopo ricostituzione con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) si ottiene una soluzione trasparente e incolore.

Questo medicinale è solo monouso, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata e devono essere impiegate solo soluzioni senza particelle visibili.

Per la somministrazione, il volume richiesto del concentrato ricostituito viene aggiunto alla soluzione per infusione compatibile (in dettaglio di seguito) al fine di ottenere una soluzione di voriconazolo finale contenente 0,5-5 mg/ml.

Volumi necessari di Concentrato di Voriconazolo Hikma da 10 mg/ml

Peso Corporeo (kg)	Volume del Concentrato di Voriconazolo Hikma (10 mg/ml) necessario per:				
	Dose da 3 mg/kg (numero di flaconcini)	Dose da 4 mg/kg (numero di flaconcini)	Dose da 6 mg/kg (numero di flaconcini)	Dose da 8 mg/kg (numero di flaconcini)	Dose da 9 mg/kg (numero di flaconcini)
10	-	4,0ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0ml (1)	12,0ml (1)	18,0ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)

35	10,5ml (1)	14,0ml (1)	21,0ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0ml (1)	16,0ml (1)	24,0ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5ml (1)	18,0ml (1)	27,0ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0ml (1)	20,0ml (1)	30,0ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5ml (1)	22,0ml (2)	33,0ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0ml (1)	24,0ml (2)	36,0ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5ml (1)	26,0ml (2)	39,0ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0ml (2)	28,0ml (2)	42,0ml (3)	-	-
75	22,5ml (2)	30,0ml (2)	45,0ml (3)	-	-
80	24,0ml (2)	32,0ml (2)	48,0ml (3)	-	-
85	25,5ml (2)	34,0ml (2)	51,0ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

La soluzione ricostituita può essere diluita in:

Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %)

Infusione endovenosa di sodio lattato

Infusione endovenosa di glucosio 5 % e Ringer lattato

Infusione endovenosa di glucosio 5 % e sodio cloruro 0,45 %

Infusione endovenosa di glucosio 5 %

Infusione endovenosa di glucosio 5 % in 20 mEq di potassio cloruro

Infusione endovenosa di sodio cloruro 0,45 %

Infusione endovenosa di glucosio 5% e sodio cloruro 0,9 %

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portogallo

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

EU/1/15/1004/001 1 confezione

EU/1/15/1004/002 5 confezioni

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

Data dell'ultimo rinnovo: 24 marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://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 e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italia

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 (PSUR)**

I requisiti definiti 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, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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

Etichetta astuccio 1 (o 5) flaconcini

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voriconazolo Hikma 200 mg polvere per soluzione per infusione
voriconazolo

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

Ogni flaconcino contiene 200 mg di voriconazolo.
Dopo la ricostituzione ogni ml contiene 10 mg di voriconazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipiente: sulfobutiletere beta ciclodestrina sodica (SBECD). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione
1 flaconcino
5 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Esclusivo uso endovenoso
Ricostituire e diluire prima dell'uso
Flaconcino monouso

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

Conservare nella sua confezione originale per proteggere dalla luce.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

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

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per la non inclusione del Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

<Non pertinente.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

<PC: {numero} [codice del prodotto]
SN: {numero} [numero di serie]
NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]>

<Non pertinente.>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta del flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Voriconazolo Hikma 200 mg polvere per infusione
voriconazolo
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Ricostituire e diluire prima dell'uso – leggere il foglio illustrativo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Voriconazolo Hikma 200 mg polvere per soluzione per infusione 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. Che cos'è Voriconazolo Hikma e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Voriconazolo Hikma
3. Come utilizzare Voriconazolo Hikma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Voriconazolo Hikma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Voriconazolo Hikma e a cosa serve

Voriconazolo Hikma contiene il principio attivo voriconazolo. Voriconazolo Hikma 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 Hikma è indicato per i pazienti con peggioramento delle infezioni micotiche e potenzialmente in pericolo di vita.

Prevenzione di infezioni micotiche in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo ad alto rischio. Questo medicinale deve essere utilizzato solo sotto controllo medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Voriconazolo Hikma

Non prenda Voriconazolo Hikma:

- Se è allergico al principio attivo voriconazolo o alla sulfobutiletere beta ciclodestrina sodica (elencata 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 preparati erboristici.

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

- 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)
- Fenobarbitale (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)
- Finerenone (per il trattamento della malattia renale cronica)
- 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 Hikma 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 Hikma più bassa. Il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato durante il trattamento con Voriconazolo Hikma 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. E' 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. Questa può essere ulteriormente aumentata da altri medicinali che sensibilizzano la pelle alla luce solare, come il metotrexato. Tali precauzioni sono valide anche per i bambini.

Durante il trattamento con Voriconazolo Hikma:

- 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. In seguito ad un utilizzo prolungato di Voriconazolo Hikma, 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 Hikma non deve essere somministrato ai bambini al di sotto dei 2 anni di età.

Altri medicinali e Voriconazolo Hikma:

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 Hikma, possono modificare l’attività di Voriconazolo Hikma oppure Voriconazolo Hikma può modificare l’attività di questi medicinali.

Informi il medico se sta assumendo il seguente medicinale perché, se possibile, il trattamento concomitante con Voriconazolo Hikma 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 medico controllerà spesso il suo ritmo cardiaco

Informi il medico se sta assumendo uno di questi farmaci perché, se possibile, il trattamento concomitante con Voriconazolo Hikma 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 Hikma e la dose che assume potrà essere modificata.

Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali perché potrebbero essere necessari una modifica o un monitoraggio della dose per verificare se questi medicinali e/o Voriconazolo Hikma 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 Hikma 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 (ad 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 Hikma)
- Metadone (per il trattamento della dipendenza da eroina)
- Alfentanile e fentanile ed altri oppiacei ad azione breve come sufentanile (antidolorifici impiegati in procedure 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 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 Hikma non deve essere utilizzato 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 Hikma.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Voriconazolo Hikma 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 Hikma contiene sodio

Questo medicinale contiene 217,6 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale a 10,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Voriconazolo Hikma contiene ciclodestrine

Questo medicinale contiene 3200 mg di ciclodestrine per flaconcino che corrisponde a 160 mg/ml quando ricostituito in 20 ml. Se lei soffre di problemi ai reni, parli con il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Voriconazolo Hikma

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

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

Il medico potrà modificare la dose in base alle sue condizioni.

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

	Endovena
Dose per le prime 24 ore (Dose da carico)	6 mg/kg ogni 12 ore per le prime 24 ore
Dose dopo le prime 24 ore	4 mg/kg due volte al giorno

(Dose di mantenimento)	
------------------------	--

In base alla risposta al trattamento, il medico può diminuire la dose a 3 mg/kg 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:

	Endovena	
	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)	9 mg/kg ogni 12 ore per le prime 24 ore	6 mg/kg ogni 12 ore per le prime 24 ore
Dose dopo le prime 24 ore (Dose di mantenimento)	8 mg/kg due volte al giorno	4 mg/kg due volte al giorno

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

Voriconazolo Hikma polvere per soluzione per infusione endovenosa verrà ricostituito e diluito dal farmacista o dall'infermiera dell'ospedale per ottenere la giusta concentrazione. (Per ulteriori informazioni consultare il paragrafo conclusivo del foglio illustrativo).

Il medicinale le verrà somministrato per infusione endovenosa (in vena) alla velocità massima di infusione di 3 mg/kg/h nell'arco di 1-3 ore.

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

Se ha dimenticato una dose di Voriconazolo Hikma:

Poiché questo medicinale le verrà somministrato sotto controllo medico, è difficile che venga omessa una dose. Tuttavia, se pensa che sia stata dimenticata una dose, lo riferisca al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Voriconazolo Hikma:

Il trattamento con Voriconazolo Hikma deve proseguire fino a quando lo decide il medico; tuttavia la durata del trattamento con Voriconazolo Hikma polvere per soluzione per infusione endovenosa non deve superare i 6 mesi.

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 le sue condizioni saranno migliorate si potrà passare dal trattamento per via endovenosa a quello con le compresse.

Quando il trattamento con Voriconazolo Hikma 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 sarà 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 Hikma 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
- Dolori 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 aiutano 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
- Ustione solare o reazione cutanea grave a seguito di 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 gli organi addominali
- Ghiandole linfatiche ingrossate (a volte dolorose), 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
- Ritmo cardiaco molto veloce o battiti mancanti , a volte con impulsi elettrici irregolari
- 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, alterazione del colore della pelle, rossa o violacea, che potrebbe essere causata da una bassa conta delle piastrine, eczema
- Reazione in sede di infusione
- Reazioni allergiche o risposta immunitaria esagerata
- Infiammazione dei tessuti che circondano le ossa

Rari (si possono verificare fino a 1 persona su 1000):

- Ghiandola tiroide iperattiva
- Deterioramento della funzionalità cerebrale, 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 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

L'insorgenza di reazioni (tra cui arrossamento cutaneo, febbre, sudorazione, aumento del battito del cuore e respiro corto) durante l'infusione di Voriconazolo Hikma non è comune. Nel caso di insorgenza di una o più di queste reazioni, il suo medico può decidere di interrompere l'infusione.

Poiché è stato osservato che Voriconazolo Hikma 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.

Sono stati riportati casi di carcinoma cutaneo in pazienti trattati con voriconazolo per periodi prolungati.

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Voriconazolo Hikma

- Il principio attivo è voriconazolo. Ogni flaconcino contiene 200 mg di voriconazolo, equivalenti ad una soluzione di 10 mg/ml, quando ricostituito come raccomandato dal farmacista o dall'infermiere dell'ospedale
- L'altro componente è sulfobutiletere beta ciclodestrina sodica.

Descrizione dell'aspetto di Voriconazolo Hikma e contenuto della confezione

Voriconazolo Hikma è una polvere pastosa di colore bianco a quasi bianco.

Voriconazolo Hikma è disponibile in confezioni da 1 o 5 flaconcini di vetro come polvere per soluzione per infusione. Non tutte le confezioni potrebbero essere in commercio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo

Produttori

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italia

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

AT / BE / DE / NL

Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT

Hikma Italia S.p.A.
Tel: + 39 0382 1751801

**BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU /
IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT
/ RO / SE / SI / SK**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK

Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR

Hikma France
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES

HIKMA ESPAÑA, S.L.U.
Tel: + 34 910075141

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici e sanitari:

Informazioni sulla ricostituzione e diluizione

Voriconazolo Hikma polvere per soluzione per infusione deve essere ricostituita o con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili o con 19 ml di soluzione per infusione di Sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per ottenere un volume estraibile pari a 20 ml di un concentrato trasparente contenente 10 mg/ml di voriconazolo.

Si raccomanda di usare una siringa standard da 20 ml (non automatica) per assicurarsi che venga prelevata la quantità esatta di acqua per preparazioni iniettabili (19,0 ml) o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

Dopo ricostituzione con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9% si ottiene una soluzione trasparente e incolore.

Per la somministrazione, il volume richiesto del concentrato ricostituito viene aggiunto alla soluzione per infusione compatibile (di seguito in dettaglio) al fine di ottenere una soluzione di Voriconazolo Hikma finale contenente 0,5-5 mg/ml.

Questo medicinale è solo monouso, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata e devono essere impiegate solo soluzioni senza particelle visibili.

Il prodotto non deve essere somministrato in bolo

Prima dell'uso questo medicinale non necessita di condizioni di temperatura particolari per la conservazione. Conservare nella sua confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Volumi necessari di Concentrato di Voriconazolo Hikma Concentrato 10 mg/ml

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

Voriconazolo Hikma è una polvere sterile liofilizzata in dose singola senza conservanti.

Stabilità dopo ricostituzione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 36 ore tra 2°C e 8°C per la soluzione ricostituita.

Stabilità dopo diluizione:

La stabilità chimica e fisica della soluzione diluita per l'infusione è stata dimostrata per un periodo di 36 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C seguita da 3 ore a temperatura ambiente.

Da un punto di vista microbiologico, dopo ricostituzione, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del flaconcino ricostituito prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore tra 2°C e 8°C (in frigorifero), a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Soluzioni Infusionali Compatibili:

La soluzione ricostituita può essere diluita in:

Soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %)

Infusione endovenosa di sodio lattato

Infusione endovenosa di glucosio 5 % e Ringer lattato

Infusione endovenosa di glucosio 5 % e sodio cloruro 0,45 %

Infusione endovenosa di glucosio 5 %

Infusione endovenosa di glucosio 5 % in 20 mEq di potassio cloruro

Infusione endovenosa di sodio cloruro 0,45 %

Infusione endovenosa di glucosio 5% e sodio cloruro 0,9 %

La compatibilità di Voriconazolo Hikma con altri solventi a parte quelli dettagliati sopra (o elencati di seguito nel paragrafo 'Incompatibilità') non è nota.

Incompatibilità:

Voriconazolo Hikma non deve essere infuso insieme ad altri farmaci per infusione dalla stessa linea infusoriale o cannula, compresa la nutrizione parenterale (es. Aminofusina 10% Plus).

L'infusione di emoderivati non deve avvenire simultaneamente a Voriconazolo Hikma.

L'infusione della nutrizione parenterale totale può avvenire insieme a Voriconazolo Hikma ma non nella stessa linea o attraverso la stessa cannula.

Voriconazolo Hikma non deve essere diluito con la Soluzione di Bicarbonato di Sodio 4,2%.