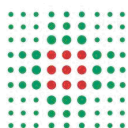


**ANTIFUNGINI**

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE**  
**EMILIA-ROMAGNA**  
 Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

Policlinico S. Orsola-Malpighi



Malattie Infettive - Viale

**SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA ANTIMICOTICA NELL'ADULTO E NEL BAMBINO  
 IN OSPEDALE**

**VORICONAZOLO**

<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	Voriconazolo
<b>Nome commerciale</b>	VFend
<b>Categoria farmacologica</b>	Antimicotico triazolico
<b>Dosaggi disponibili</b>	- Compresse rivestite da 50 mg; - Compresse rivestite da 200 mg; - Polvere per soluzione orale 40mg/ml; - Polvere per soluzione per infusione 200 mg;
<b>Via di somministrazione</b>	- orale; - endovenosa.
<b>Dose e Tempo somministrazione con range</b>	<p><b>Adulti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pazienti &lt; 40 kg: Dose da carico (prime 24 ore): 200 mg ogni 12 ore; mantenimento 100 mg x 2/die;</li> <li>- pazienti &gt; 40 kg: Dose da carico (prime 24 ore): 400 mg ogni 12 ore; mantenimento: 200 mg x 2/die;</li> </ul> <p><b>Bambini età &lt; 2anni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uso sconsigliato;</li> </ul> <p><b>Bambini dai 2 -12 anni e giovani adolescenti con peso corporeo ridotto (tra 12 e 14 anni e di peso corporeo &lt; 50 kg):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose da carico (prime 24 ore): non raccomandata, mantenimento: 9 mg/kg due volte/die</li> </ul> <p>(la dose massima è di 350 mg due volte/die);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endovena: Dose da carico (prime 24 ore): 9 mg/kg ogni 12 ore, mantenimento: 8 mg/kg due volte/die.</li> </ul> <p><b>Adolescenti età 12-16 anni:</b> posologia prevista per gli adulti</p> <p><b>Somministrazione endovenosa:</b></p> <p><b>Adulti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose da carico (prime 24 ore): 6 mg/kg ogni 12 ore per 2 dosi, mantenimento 4 mg/kg ogni 12 ore;</li> </ul> <p><b>Somministrazione:</b></p> <p>Infondere il farmaco in 1-2 ore senza superare la velocità di 3mg/kg/ora.</p>
<b>Ricostituzione e diluizione del farmaco</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Polvere per sospensione orale:</b> Scuotere il flacone per rendere completamente disponibile la polvere. Misurare 23 ml di acqua riempiendo il misurino fino alla tacca. Aggiungere l'acqua al flacone. Misurare altri 23 ml di acqua utilizzando il misurino ed aggiungerla al flacone. Agitare con energia il flacone chiuso per circa 1 minuto. Rimuovere il tappo a prova di bambino. Premere l'adattatore del flacone nel collo del flacone stesso. Rimettere il tappo. Agitare il flacone chiuso contenente la sospensione ricostituita per circa 10 secondi ogni volta prima dell'uso;</li> <li>- <b>Polvere per soluzione per infusione:</b> La polvere viene ricostituita con 19 ml di acqua per preparazioni iniettabili oppure con 19 ml di una soluzione per infusione di Cloruro di Sodio 9 mg/ml (0,9%), per ottenere un volume</li> </ul>

	estraibile pari a 20 ml di un concentrato trasparente contenente 10 mg/ml di voriconazolo.
<b>Conservazione e Stabilità del farmaco</b>	<p><b>Confezione integra:</b> Vfend compresse non richiede nessuna speciale condizione di conservazione; La sospensione orale deve essere conservata in frigorifero (2°C – 8°C).</p> <p><b>Stabilità del prodotto ricostituito:</b> Il periodo di validità della sospensione ricostituita è 14 giorni, non deve essere conservata a temperatura superiore ai 30°C, non refrigerare o congelare; La soluzione per infusione, una volta ricostituita, deve essere utilizzato immediatamente. Il prodotto non deve essere conservato per oltre 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero), a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.</p>
<b>Incompatibilità</b>	La soluzione per via endovenosa non deve essere infusa in concomitanza o nella stessa linea infusiva con altri farmaci o emocomponenti/emoderivati o soluzioni concentrate di elettroliti.
<b>Incompatibilità alimentari</b>	Le compresse rivestite con film di VFEND devono essere assunte almeno un'ora prima, o un'ora dopo i pasti.
<b>Interazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del CYP3A4: alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimoziide:</u> in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT. 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;</li> <li>- <u>Carbamazepina e barbiturici a lunga azione (per es. fenobarbital, metilfenobarbital):</u> i barbiturici a lunga azione riducono significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo;</li> <li>- <u>Efavirenz:</u> 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;</li> <li>- <u>Rifabutina:</u> L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superano 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). 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);</li> <li>- <u>Ritonavir:</u> 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;</li> <li>- <u>Everolimus:</u> il voriconazolo può aumentare significativamente le concentrazioni di everolimus;</li> <li>- <u>Fluconazolo:</u> Si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse associate al voriconazolo se somministrato di seguito a fluconazolo;</li> <li>- <u>Fenitoina:</u> La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg EV BID o da 200 mg a 400 mg BID per via orale (da 100 mg a 200 mg BID per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg);</li> <li>- <u>anticoagulanti cumarinici:</u> il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti cumarinici, il che può causare un aumento del tempo di protrombina;</li> <li>- <u>Benzodiazepine:</u> è probabile che voriconazolo possa aumentare le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 e causare un effetto sedativo prolungato;</li> <li>- <u>Ciclosporina:</u> si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Tacrolimus</u>: si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità;</li> <li>- <u>Ossicodone, Metadone</u>: Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlati;</li> <li>- <u>Ibuprofene, Diclofenac</u>: Si raccomanda un monitoraggio frequente delle reazioni avverse e della tossicità correlate ai FANS;</li> <li>- <u>Omeprazolo</u>: si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo;</li> <li>- <u>Contraccettivi orali</u>: maggiore incidenza di effetti collaterali;</li> <li>- <u>Alfentanile, Fentanile</u>: Si raccomanda un frequente ed accurato monitoraggio della depressione respiratoria e delle altre reazioni avverse associate agli oppiacei;</li> <li>- <u>Statine substrati di CYP3A4</u>: voriconazolo aumenta i livelli plasmatici delle statine metabolizzate dal CYP3A4 e porta a rhabdomiolisi;</li> <li>- <u>Sulfaniluree</u>: voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici delle sulfaniluree e causare ipoglicemia;</li> <li>- <u>Alcaloidi della Vinca</u>: voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici degli alcaloidi della vinca e può causare neurotossicità;</li> <li>- <u>saquinavir, amprenavir e nelfinavir</u>: 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;</li> <li>- <u>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</u>: voriconazolo può inibire il metabolismo degli NNRTI.</li> </ul>
<b>Controindicazioni</b>	<p>Voriconazolo è controindicato in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;</li> <li>- Somministrazione concomitante con i substrati del CYP3A4, terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide o chinidina perchè un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta;</li> <li>- Somministrazione concomitante con rifampicina, carbamazepina e fenobarbital perchè è probabile che questi medicinali possano ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche del voriconazolo;</li> <li>- Somministrazione concomitante con alte dosi di efavirenz (400 mg ed oltre, una volta al giorno) perchè efavirenz a queste dosi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani;</li> <li>- Somministrazione concomitante con alte dosi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) perchè ritonavir a queste dosi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani;</li> <li>- Somministrazione concomitante con gli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina), che sono substrati del CYP3A4, in quanto l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare ergotismo;</li> <li>- Somministrazione concomitante con sirolimus perchè è probabile che il voriconazolo possa causare un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di sirolimus;</li> <li>- Somministrazione concomitante con l'erba di S. Giovanni.</li> </ul>
<b>Gravidanza</b>	<p><b>Risk Factor D.</b> VFEND non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici non superino chiaramente i potenziali rischi per il feto. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi se in terapia con voriconazolo.</p>
<b>Allattamento</b>	<p>L'allattamento deve essere sospeso quando viene avviato il trattamento con VFEND.</p>
<b>Reazioni avverse comuni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Infezioni e infestazioni</b>: Gastroenterite, malattia simil-influenzale;</li> <li>- <b>Patologie del Sistema emolinfopoietico</b>: Pancitopenia, mielosoppressione, leucopenia, trombocitopenia, anemia, porpora;</li> <li>- <b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>: sinusite;</li> <li>- <b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>: Ipoglicemia, ipokaliemia;</li> <li>- <b>Disturbi psichiatrici</b>: Depressione, allucinazioni, ansia;</li> <li>- <b>Patologie del Sistema Nervoso</b>: cefalea, Capogiri, stato confusionale, tremori, agitazione, parestesia;</li> <li>- <b>Patologie dell'occhio</b>: Disturbi della vista inclusi offuscamento della vista;</li> <li>- <b>Patologie cardiache</b>: Edema periferico;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Patologie vascolari:</b> Tromboflebite, ipotensione, flebite;</li> <li>- <b>Patologie respiratorie e toraciche:</b> Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare, distress respiratorio, dolore al torace;</li> <li>- <b>Patologie epatobiliari:</b> Ittero, ittero col estatico;</li> <li>- <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</b> Dermatite esfoliativa, edema del viso, reazione fototossica, rash maculopapulare, rash maculare, rash papulare, cheilite, prurito, alopecia, eritema;</li> <li>- <b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico:</b> Dolore alla schiena;</li> <li>- <b>Patologie renali e urinarie:</b> Insufficienza renale acuta, ematuria;</li> <li>- <b>Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione:</b> Reazione/infiammazione nel sito di iniezione, brividi, astenia, piressia;</li> <li>- <b>Esami diagnostici:</b> Aumento degli indici di funzionalità epatica (inclusi ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, GGT, LDH, bilirubina), aumento della creatinina mia.</li> </ul>
<b>Parametri da monitorare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- I pazienti che hanno appena iniziato la terapia con voriconazolo ed i pazienti che sviluppano indici alterati della funzionalità epatica durante il trattamento con VFEND devono essere sottoposti ad un monitoraggio di routine perchè potrebbero sviluppare un danno epatico più grave. La gestione del paziente deve includere una valutazione di laboratorio degli indici di funzionalità epatica (in particolare test di funzionalità epatica e bilirubina);</li> <li>- 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;</li> <li>- 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 VFEND. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi o della lipasi sierica;</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>Info pazienti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voriconazolo 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;</li> <li>- Evitare l'esposizione al sole e alla luce solare per fenomeni di ipersensibilità (grave reazione della pelle o comparsa di flittene).</li> </ul>
<b>Avvertenze</b>	