

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VFEND 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di voriconazolo.

Eccipienti: lattosio monoidrato 63,42 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa bianca e di forma rotonda, con impresso "PFIZER" da un lato e "VOR50" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Voriconazolo, è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro ed è indicato 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.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di VFEND devono essere assunte almeno un'ora prima, o un'ora dopo i pasti.

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.).

VFEND è disponibile anche in compresse rivestite con film da 200 mg, in polvere per soluzione per infusione da 200 mg e in polvere per sospensione orale da 40 mg/ml.

Uso negli adulti

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

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

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

Aggiustamento posologico

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

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

La rifabutina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo per via orale viene aumentata da 200 mg a 350 mg due volte al giorno (100 mg o 200 mg per via orale due volte al giorno in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente.

Per una terapia a lungo termine superiore a 6 mesi, deve essere fatta un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Vedere il paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (Eventi avversi dermatologici) ed il paragrafo 5.1 Proprietà farmacocinetiche (Durata del trattamento).

Uso negli anziani

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

Uso in pazienti con compromissione renale

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

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

Uso in pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con danno epatico acuto, dimostrato da un aumento degli indici di funzionalità epatica (ALAT, ASAT) (si raccomanda tuttavia il monitoraggio continuo degli indici di funzionalità epatica per verificare eventuali ulteriori aumenti).

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

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

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

Uso nei bambini

L'impiego di VFEND nei bambini di età inferiore ai 2 anni non è raccomandato perché i dati di sicurezza e di efficacia non sono sufficienti (vedere anche paragrafi 4.8 e 5.1).

La dose di mantenimento raccomandata nei bambini di età compresa tra 2 e < 12 anni è la seguente:

| | Endovena* | Orale** |
|------------------------------------|---|----------------------|
| <u>Dose da carico</u> | Non è raccomandato l'impiego di una dose di carico orale o endovenosa | |
| <u>Dose di mantenimento</u> | 7 mg/kg due volte/die | 200 mg due volte/die |

* Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 82 pazienti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni

** Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 47 pazienti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni

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

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

Adolescenti (12-16 anni): devono essere trattati con la stessa posologia indicata per gli adulti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

La somministrazione concomitante di VFEND e alti dosaggi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) è controindicata perché ritonavir a questi dosaggi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani (vedere paragrafo 4.5, per dosaggi inferiori vedere paragrafo 4.4.).

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

La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata perché è probabile che il voriconazolo possa causare un incremento significativo delle concentrazioni di sirolimus (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di voriconazolo con l'erba di S. Giovanni è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Apparato cardiovascolare: Alcuni azoli, incluso voriconazolo, sono stati associati a prolungamento dell'intervallo QT. 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 cardi tossica, 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 QT
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmia sintomatica pre-esistente
- Assunzione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT

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 QT con somministrazione di dosi singole fino a 4 volte superiori la dose giornaliera abituale. Nessun paziente ha riportato un intervallo al di sopra della soglia di 500 msec potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1).

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

Monitoraggio della funzionalità epatica: 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 perché 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). La sospensione del trattamento con VFEND dovrà essere presa in considerazione se i segni e i sintomi clinici sono compatibili con un quadro di sviluppo di epatopatia. Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato sia nei bambini che negli adulti.

Eventi avversi a carico della vista: Ci sono state segnalazioni di eventi avversi prolungati a carico della vista, inclusi offuscamento della vista, neurite ottica e papilledema (vedere paragrafo 4.8).

Eventi avversi renali: La presenza di insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con VFEND. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con farmaci 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 Vfend. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi sierica.

Eventi avversi dermatologici: Durante il trattamento con VFEND i pazienti hanno raramente sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se i pazienti sviluppano un rash dovranno essere attentamente monitorati e se le lesioni dovessero peggiorare la somministrazione di VFEND dovrà essere interrotta.

Inoltre, l'impiego di VFEND è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità e pseudoporfiria. Si raccomanda ai pazienti, durante il trattamento con VFEND, di evitare esposizioni intense o prolungate alla luce diretta del sole e di utilizzare misure di protezione adatte, come vestiario e schermi solari.

In pazienti con fototossicità e fattori di rischio supplementari, inclusa l'immunosoppressione, è stato segnalato il carcinoma a cellule squamose della pelle durante la terapia a lungo termine. I medici quindi devono considerare la necessità di limitare l'esposizione a VFEND. Si veda in proposito il paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione) ed il paragrafo 5.1 (Proprietà farmacodinamiche - Durata del trattamento).

Se un paziente sviluppa una lesione cutanea compatibile con un carcinoma a cellule squamose, deve essere considerata la sospensione di VFEND.

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

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).

Rifabutina (induttore del CYP450): Quando la rifabutina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e degli eventi avversi causati 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).

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 degli eventi avversi e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone (vedere paragrafo 4.5).

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4): La riduzione della dose di alfentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. fentanile e 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, in questi casi può essere necessario un periodo più lungo di monitoraggio della funzione respiratoria.

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

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 quella di efavirenz deve essere ridotta a 300 mg ogni 24 ore (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Le compresse di VFEND contengono lattosio e non devono essere somministrate ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, una carenza da Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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 fino al raggiungimento dello *steady-state*. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.

Questo paragrafo concerne gli effetti di altri medicinali su voriconazolo, gli effetti di voriconazolo su altri medicinali e le interazioni reciproche. Le interazioni per i primi due paragrafi vengono presentate nel seguente ordine: associazioni controindicate, associazioni che richiedono un aggiustamento posologico, associazioni che richiedono un attento monitoraggio clinico e/o biologico e infine quelle che non comportano significative interazioni farmacocinetiche ma che possono avere una rilevanza clinica nell'ambito di questo settore terapeutico.

Effetti di altri medicinali su voriconazolo

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.

Rifampicina (induttore del CYP450): La rifampicina (600 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} (massima concentrazione plasmatica) e la AUC_{τ} (area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo calcolata nell'intervallo tra due dosi) di voriconazolo rispettivamente del 93 % e del 96 %. La somministrazione concomitante di voriconazolo e rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): L'effetto della somministrazione concomitante di voriconazolo orale (200 mg al giorno) e alti dosaggi (400 mg) e bassi dosaggi (100 mg) di ritonavir orale è stato studiato in due studi separati condotti in volontari sani. Alti dosaggi di ritonavir (400 mg due volte al giorno) hanno ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo orale allo *steady-state* rispettivamente in media del 66 % e dell'82 %, mentre bassi dosaggi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) hanno ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente in media del 24 % e 39 %. La somministrazione di voriconazolo non ha avuto un effetto significativo sulla C_{max} e sulla AUC_{τ} medie di ritonavir nello studio effettuato con alti dosaggi, sebbene una riduzione minima della C_{max} e della AUC_{τ} di ritonavir, rispettivamente in media del 25 % e 13 %, sia stata osservata nello studio di interazione con bassi dosaggi di ritonavir. In entrambi gli studi di interazione con ritonavir è stato identificato un soggetto che, diversamente dagli altri, ha

riportato un aumento dei livelli di voriconazolo. La somministrazione concomitante di voriconazolo e alti dosaggi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) è controindicata. La somministrazione concomitante di voriconazolo e bassi dosaggi 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 4.4.).

Carbamazepina e fenobarbital (potenti induttori del CYP450): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina o il fenobarbital riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. La somministrazione concomitante di voriconazolo e carbamazepina e fenobarbital è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Cimetidina (inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico): La cimetidina (400 mg due volte al giorno) ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente del 18 % e 23 %. Non si raccomanda un aggiustamento della posologia di voriconazolo.

Ranitidina (aumenta il pH gastrico): La ranitidina (150 mg due volte al giorno) non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Antibiotici macrolidi: L'eritromicina (inibitore del CYP3A4; 1 g due volte al giorno) e l'azitromicina (500 mg una volta al giorno) non hanno avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Erba di S. Giovanni (iperico - induttore del CYP450; induttore P-gp): In uno studio clinico condotto su volontari sani, l'erba di S. Giovanni ha evidenziato un iniziale effetto inibitore di breve durata, seguito dall'induzione del metabolismo di voriconazolo. Dopo 15 giorni di trattamento con l'erba di S. Giovanni (300 mg tre volte al giorno), l'esposizione plasmatica dopo una singola dose di voriconazolo da 400 mg si è ridotta del 40-60%. Pertanto, l'uso concomitante di voriconazolo con l'erba di S. Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Effetti di voriconazolo su altri medicinali

Voriconazolo inibisce l'attività degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. Pertanto, voriconazolo può determinare un aumento dei livelli plasmatici delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450.

Voriconazolo deve essere somministrato con cautela 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 (alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimozone) (vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

Terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone e chinidina (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, la somministrazione concomitante di voriconazolo e terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone o chinidina è controindicata perché l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.3).

Sirolimus (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} del sirolimus (2 mg in dose singola) rispettivamente del 556 % e 1014 %. La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi della segale cornuta (substrati del CYP3A4): Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è noto che il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina e diidroergotamina) e può causare ergotismo. La somministrazione concomitante di voriconazolo ed alcaloidi della segale cornuta è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ciclosporina (substrato del CYP3A4): In pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene, la somministrazione di voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} ed AUC_{τ} della ciclosporina di almeno il 13 % e 70 % rispettivamente. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.

Metadone (substrato del CYP3A4): Nei soggetti trattati con una dose di mantenimento di metadone (32-100 mg una volta al giorno) la somministrazione concomitante di voriconazolo per via orale (400 mg due volte al giorno per 1 giorno, seguiti da 200 mg due volte al giorno per quattro giorni) ha determinato un aumento della C_{max} e della AUC_{τ} del R-metadone farmacologicamente attivo rispettivamente del 31% e 47%, mentre la C_{max} e la AUC_{τ} dell'enantiomero-S sono aumentate rispettivamente del 65% e del 103%. Le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in caso di somministrazione concomitante di metadone sono risultate sovrapponibili ai livelli di voriconazolo (dati storici) riscontrati nei soggetti sani che non assumevano farmaci concomitanti. Quando il metadone viene somministrato insieme al voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente degli eventi avversi e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QT. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4): La somministrazione di voriconazolo allo *steady-state* ha aumentato di 6 volte la AUC_{τ} di una dose singola di alfentanile. La riduzione della dose di alfentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. fentanile e sufentanile), deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme al voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Tacrolimus (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} (area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo valutata fino all'ultima misurazione quantificabile) di tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola) rispettivamente del 117 % e del 221%. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.

Anticoagulanti orali:

Warfarin (substrato del CYP2C9): La somministrazione concomitante di voriconazolo (300 mg due volte al giorno) e warfarin (30 mg in dose singola) ha aumentato il tempo massimo di protrombina del 93%. Quando warfarin e voriconazolo vengono somministrati insieme si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina.

Altri anticoagulanti orali, per es. fenprocumone, acenocumarolo (substrati del CYP2C9, CYP3A4): sebbene questa interazione non sia stata studiata, è noto che il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei cumarinici e pertanto può causare un aumento del tempo di protrombina. Se i pazienti in trattamento con preparati cumarinici vengono trattati contemporaneamente con voriconazolo, il tempo di protrombina deve essere monitorato ad intervalli ravvicinati ed il dosaggio degli anticoagulanti dovrà essere aggiustato di conseguenza.

Sulfaniluree (substrati del CYP2C9): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici delle sulfaniluree (per es. tolbutamide, glipizide e gliburide) e pertanto può causare ipoglicemia. In caso di somministrazione concomitante si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia.

Statine (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è stato osservato che voriconazolo inibisce il metabolismo di lovastatina *in vitro* (microsomi epatici umani). Pertanto, è probabile che voriconazolo possa aumentare i livelli plasmatici delle statine metabolizzate

dal CYP3A4. Si raccomanda di prendere in considerazione un aggiustamento della dose delle statine in caso di somministrazione concomitante con voriconazolo. L'aumento dei livelli delle statine è stato associato a rhabdomiolisi.

Benzodiazepine (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è stato osservato che voriconazolo inibisce il metabolismo di midazolam *in vitro* (microsomi epatici umani). Pertanto, è probabile che voriconazolo possa aumentare i livelli plasmatici delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 (midazolam e triazolam) e causare un effetto sedativo prolungato. Si raccomanda un aggiustamento della dose delle benzodiazepine in caso di somministrazione concomitante.

Vinca alcaloidi (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici dei vinca alcaloidi (per es. vincristina e vinblastina) e può causare nefrotossicità.

Prednisolone (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} di prednisolone (60 mg in dose singola) rispettivamente dell'11 % e 34 %. Non è raccomandato un aggiustamento di dosaggio.

Digossina (Trasporto mediato dalla glicoproteina-P): Voriconazolo non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di digossina (0,25 mg una volta al giorno).

Acido micofenolico (substrato della UDP-glucuronil transferasi): Il voriconazolo non ha modificato la C_{max} e AUC_{τ} dell'acido micofenolico (1 g in dose singola).

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS substrati del CYP2C9): Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e la AUC di ibuprofene (400 mg in dose singola) del 20% e del 100% rispettivamente. Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e la AUC di diclofenac (50 mg in dose singola) del 114% e del 78% rispettivamente. Si raccomanda un monitoraggio frequente degli eventi avversi e della tossicità correlati ai FANS. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei FANS.

Interazioni reciproche

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450): L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. La fenitoina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente del 49 % e del 69 %. Voriconazolo (400 mg due volte al giorno, vedere paragrafo 4.2) ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} della fenitoina (300 mg una volta al giorno) del 67 % e dell'81 % rispettivamente. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina in caso di somministrazione concomitante con voriconazolo.

La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa o da 200 mg a 400 mg due volte al giorno per via orale (100 mg-200 mg due volte al giorno per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).

Rifabutina (induttore del CYP450): L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi.

La rifabutina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo (200 mg due volte al giorno) rispettivamente del 69 % e 78 %. Durante la somministrazione concomitante di rifabutina, la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo (350 mg due volte al giorno) sono aumentate rispettivamente del 96 % e 68 %, rispetto ai valori raggiunti quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. Durante la somministrazione con dosi di voriconazolo di 400 mg due volte al giorno la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo sono aumentate rispettivamente del 104 % e 87 %, rispetto ai valori raggiunti quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. Voriconazolo alla dose di 400 mg due volte al giorno ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} della rifabutina rispettivamente del 195 % e 331 %.

Se la somministrazione concomitante di rifabutina e voriconazolo è giustificata allora la dose di mantenimento di voriconazolo può essere aumentata a 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa o da 200 mg a 350 mg due volte al giorno per via orale (100 mg-200 mg per via orale due volte al giorno in pazienti di peso inferiore ai 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 degli eventi avversi causati dalla rifabutina (per es. uveite).

Omeprazolo (Inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4): L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} del voriconazolo rispettivamente del 15 % e 41 %. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio di voriconazolo.

Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e AUC_{τ} di omeprazolo rispettivamente del 116 % e 280 %.

Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.

Anche il metabolismo di altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, può essere inibito dal voriconazolo.

Contraccettivi orali: La somministrazione concomitante di voriconazolo e di un contraccettivo orale (1 mg di noretisterone e 0,035 mg di etinilestradiolo; una volta al giorno) in donne sane ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} dell'etinilestradiolo (rispettivamente 36% e 61%) e del noretisterone (rispettivamente 15% e 53%).

La C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo sono aumentate rispettivamente del 14% e del 46%. E' prevedibile che i livelli di voriconazolo ritornino ai livelli normali standard nella settimana in cui non viene assunta la pillola. Poiché il rapporto tra noretisterone ed etinilestradiolo si è mantenuto simile durante l'interazione con voriconazolo, la loro attività contraccettiva probabilmente non verrà modificata. Sebbene nel corso dello studio clinico di interazione non sia stato osservato un aumento di incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento ormonale, livelli più elevati di estrogeni e progestinici possono notoriamente causare nausea e disturbi mestruali.

Non sono stati studiati i contraccettivi orali contenenti dosi diverse da 1 mg di noretisterone e 0,035 mg di etinilestradiolo.

Agenti antiretrovirali

Indinavir (inibitore e substrato del CYP3A4): Indinavir (800 mg tre volte al giorno) non ha avuto effetti significativi su C_{max} , C_{min} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Voriconazolo non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di indinavir (800 mg tre volte al giorno).

Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (inibitori del CYP3A4): Gli studi *in vitro* suggeriscono che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV (per es. saquinavir, amprenavir e nelfinavir). Gli studi *in vitro* dimostrano inoltre che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli inibitori delle proteasi dell'HIV. Tuttavia solo sulla base degli studi *in vitro* non è possibile prevedere nell'uomo i risultati della combinazione di voriconazolo con altri inibitori delle proteasi dell'HIV. Durante la somministrazione concomitante di voriconazolo e inibitori delle proteasi dell'HIV i pazienti dovranno essere attentamente monitorati al fine di rilevare eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o perdita di efficacia.

Efavirenz (inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico) (induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): Dosi standard di voriconazolo e di efavirenz non devono essere somministrate insieme. Efavirenz allo *steady-state* (400 mg una volta al giorno per via orale) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo allo *steady-state* in soggetti sani di circa il 61 % e 77 % rispettivamente. Nello stesso studio, in soggetti sani voriconazolo allo *steady-state* ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} di efavirenz allo *steady-state* in media del 38 % e 44 % rispettivamente.

In uno studio condotto in soggetti sani, la somministrazione di una dose di voriconazolo 300 mg due volte al giorno insieme a bassi dosaggi di efavirenz (300 mg una volta al giorno) non ha determinato un'esposizione sufficiente al voriconazolo.

A seguito di somministrazione concomitante di voriconazolo 400 mg due volte al giorno ed efavirenz 300 mg una volta al giorno per via orale in soggetti sani, il valore della AUC_{τ} di voriconazolo si è ridotto del 7 % e la C_{max} è aumentata del 23 %, rispetto a quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. (La AUC_{τ} di efavirenz è aumentata del 17 % e la C_{max} è risultata equivalente rispetto a quando efavirenz è stato somministrato da solo alla dose di 600 mg una volta al giorno). Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative.

Quando voriconazolo viene somministrato insieme ad efavirenz, la dose di mantenimento di voriconazolo deve essere aumentata a 400 mg due volte al giorno e la dose di efavirenz deve essere ridotta del 50 %, quindi a 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, efavirenz deve essere impiegato somministrando la dose iniziale.

Inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosidico (NNRTI) (substrati del CYP3A4, inibitori o induttori del CYP450): Gli studi *in vitro* dimostrano che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dalla delavirdina. Sebbene tale interazione non sia stata studiata, il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da nevirapina. Uno studio *in vivo* ha mostrato che voriconazolo inibisce il metabolismo di efavirenz. Voriconazolo può inibire anche il metabolismo degli NNRTI, oltre a quello di efavirenz. I pazienti dovranno essere attentamente monitorati durante la somministrazione concomitante di voriconazolo e NNRTI al fine di rilevare eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o perdita di efficacia.

Quando voriconazolo viene somministrato insieme ad efavirenz sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

VFEND 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 VFEND.

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

VFEND può alterare 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

Il profilo di sicurezza di voriconazolo si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (1655 pazienti arruolati in studi terapeutici). Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani.

Cinquecentosessantuno pazienti sono stati sottoposti al trattamento con voriconazolo per oltre 12 settimane e 136 di questi sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, nella tabella sottostante sono elencati tutti gli eventi avversi che possono avere una relazione di causalità e sono suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza (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 $< 1/1.000$ e molto raro $< 1/10.000$). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente. Gli eventi avversi riportati più comunemente sono stati disturbi della vista, piressia, rash, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico e dolore addominale. Gli eventi avversi sono stati 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.

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

| Classificazione sistemica organica | Reazioni avverse da farmaco |
|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | |
| Comune | Gastroenterite, malattia simil-influenzale |
| Rare | Colite pseudo membranosa. |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | |
| Comune | Pancitopenia, mielosoppressione, leucopenia, trombocitopenia, anemia, porpora. |
| Non comuni | Coagulazione intravasale disseminata, agranulocitosi, linfoadenopatia, eosinofilia. |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Comune | Sinusite |
| Non comune | Reazione anafilattoide, ipersensibilità, |
| Patologie endocrine | |
| Non comune | Insufficienza surrenalica |
| Raro | Ipertiroidismo, ipotiroidismo |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Comune | Ipoglicemia, ipokaliemia |
| Disturbi psichiatrici | |
| Comune | Depressione, allucinazioni, ansia |
| Raro | Insonnia |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Molto comune | Cefalea |
| Comune | Capogiri, stato confusionale, tremori, agitazione, parestesia |
| Non comune | Edema cerebrale, atassia, diplopia, vertigini, ipoestesia |
| Raro | Convulsioni, encefalopatia, sindrome di Guillain-Barre, sintomi extrapiramidali, neuropatia periferica |
| Patologie dell'occhio | |
| Molto comune | Disturbi della vista (inclusi offuscamento della vista (vedere paragrafo 4.4.), cromatopsia e fotofobia) |
| Non comune | Papilledema (vedere paragrafo 4.4.), disturbo del nervo ottico (inclusa neurite ottica, vedere paragrafo 4.4.), nistagmo, sclerite, blefarite |
| Raro | Atrofia ottica, emorragia della retina, crisi oculogiriche, |

| | |
|--|---|
| | opacità della cornea |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Raro | Ipoacusia, tinnito |
| Patologie cardiache | |
| Molto comune | Edema periferico |
| Non comune | Fibrillazione ventricolare, aritmia ventricolare, sincope, aritmia sopraventricolare, tachicardia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia |
| Raro | Torsioni di punta, tachicardia ventricolare, blocco totale atrioventricolare, blocco di branca, ritmo nodale |
| Patologie vascolari | |
| Comune | Tromboflebite, ipotensione, flebite |
| Raro | Linfangite |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Comune | Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare, distress respiratorio, dolore al torace |
| Patologie gastrointestinali | |
| Molto comune | Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, |
| Non comune | Pancreatite, peritonite, duodenite, gengivite, glossite, edema della lingua, dispepsia, stipsi |
| Raro | Disgeusia |
| Patologie epatobiliari | |
| Comune | Ittero, ittero colestatico |
| Non comune | Insufficienza epatica, epatite, epatomegalia, colecistite, colelitiasi |
| Raro | Coma epatico |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Molto comune | Rash |
| Comune | Dermatite esfoliativa, edema del viso, fotosensibilità, rash maculopapulare, rash maculare, rash papulare, cheilite, prurito, alopecia, eritema |
| Non comune | Sindrome di Stevens-Johnson, edema angioneurotico, dermatite allergica, orticaria, ipersensibilità da farmaco, psoriasi |
| Raro | Epidermolisi necrotica, eritema multiforme, lupus eritematoso discoide, pseudoporfiria |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Comune | Dolore alla schiena |
| Non comune | Artrite |
| Raro | Ipertonia |
| Patologie renali e urinarie | |
| Comune | Insufficienza renale acuta, ematuria |
| Non comune | Proteinuria, nefrite |
| Raro | Necrosi tubulare renale |

| | |
|---|--|
| | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Molto comune | Piressia |
| Comune | Reazione / infiammazione nel sito di iniezione, brividi, astenia |
| Esami diagnostici | |
| Comune | Aumento degli indici di funzionalità epatica (inclusi ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, GGT, LDH, bilirubina), aumento della creatinemia |
| Non comune | Allungamento dell'intervallo QT corretto all'elettrocardiogramma, aumento dell'azotemia, ipercolesterolemia |

Disturbi della vista: Negli studi clinici, i disturbi della vista correlati al trattamento con voriconazolo sono stati molto comuni. In questi studi clinici, con un trattamento sia a breve termine sia a lungo termine, circa il 30 % dei soggetti ha riportato alterazione/aumento della percezione visiva, offuscamento della vista, alterata percezione dei colori o fotofobia. Questi disturbi della vista sono stati transitori e completamente reversibili e la maggior parte si sono risolti spontaneamente nell'arco di 60 minuti, senza che siano stati osservati effetti a lungo termine clinicamente significativi a carico della vista. E' stato osservato che tali effetti si attenuano con il proseguimento del trattamento con voriconazolo. I disturbi della vista sono stati generalmente lievi, solo raramente hanno richiesto la sospensione del trattamento e non sono stati associati a sequele a lungo termine. I disturbi della vista possono essere associati ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

Il meccanismo d'azione non è noto, sebbene il sito d'azione sia probabilmente localizzato all'interno della retina. In uno studio effettuato 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.

Reazioni dermatologiche

Le reazioni dermatologiche si sono verificate comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri farmaci. La maggior parte dei casi di rash cutaneo sono stati di intensità lieve-moderata. I pazienti hanno raramente sviluppato gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica ed eritema multiforme durante il trattamento con VFEND.

Se i pazienti sviluppano rash cutaneo dovranno essere attentamente monitorati ed il trattamento con VFEND dovrà essere sospeso qualora le lesioni dovessero peggiorare. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità, in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere anche paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di significative alterazioni delle transaminasi è stata del 13.4 % (200/1493) nei soggetti trattati con voriconazolo. 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 del dosaggio, inclusa la sospensione del trattamento.

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

Uso pediatrico

La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 245 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati con voriconazolo in studi di farmacocinetica (87 pazienti pediatriche) ed in programmi per uso compassionevole (158 pazienti pediatriche). Il profilo degli eventi avversi in questi 245 pazienti pediatriche è risultato simile a quello osservato negli adulti, sebbene i dati post-marketing suggeriscano 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 stati segnalati i seguenti eventi avversi (per i quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), aritmie (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumento degli enzimi epatici (1), rash (1) e papilledema (1).

Durante la fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti pediatriche.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono verificati 3 casi di sovradosaggio accidentale. Tutti questi casi si sono verificati in pazienti pediatriche che hanno ricevuto il farmaco per via endovenosa ad un dosaggio cinque volte superiore alla massima dose raccomandata. Il solo evento avverso che si è verificato è stato un singolo caso di fotofobia della durata di 10 minuti.

Non si conosce l'antidoto per voriconazolo.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: J02A C03
Antimicotici per Uso Sistemico – Derivati triazolici

Meccanismo d'azione

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. Il suo meccanismo d'azione è rappresentato dall'inibizione della demetilazione del 14 α -sterolo mediata dal citocromo fungino P450, un processo fondamentale nella biosintesi dell'ergosterolo.

Negli studi sugli animali è stata rilevata una correlazione tra i valori delle concentrazioni minime inibenti e l'efficacia nei confronti delle infezioni micotiche sperimentali. Al contrario, negli studi clinici sembra non esserci una correlazione tra i valori delle concentrazioni minime inibenti e l'esito clinico. Inoltre, sembra non esistere una correlazione tra i livelli plasmatici e l'esito clinico. Questo dato è tipico degli antimicotici della classe degli azoli.

Microbiologia

L'efficacia clinica (con risposta parziale o completa, vedere di seguito il paragrafo Esperienza Clinica) 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 (con risposta spesso 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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp., incluse le infezioni da *T. beigeli*.

L'attività *in vitro* nei confronti dei ceppi batterici isolati è stata osservata per *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *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.

I campioni per le colture fungine e per altri importanti test di laboratorio (serologia, 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.

Sono stati identificati ceppi fungini provenienti da isolamento clinico che presentano una ridotta sensibilità al voriconazolo. Tuttavia, le concentrazioni minime inibenti non hanno sempre trovato una corrispondenza nell'insuccesso clinico ed il successo clinico è stato invece osservato in pazienti infetti da organismi resistenti ad altri azoli. È difficile stabilire la correlazione tra attività *in vitro* ed esito clinico a causa della complessità del quadro clinico dei pazienti inclusi negli studi; i *breakpoint* per voriconazolo non sono stati ancora stabiliti.

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

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

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

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), è stato definito come risoluzione/miglioramento di tutti i segni e sintomi clinici di infezione con eradicazione di *Candida* dal sangue e dai tessuti 12 settimane dopo il termine del trattamento. I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo il termine del trattamento sono stati considerati come fallimenti. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

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

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

E' 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 due 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.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, 561 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 12 settimane e 136 di questi hanno assunto il farmaco per oltre 6 mesi.

Esperienza nei pazienti pediatrici

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

La maggior parte (57/61) non aveva risposto a precedenti terapie antimicotiche. Gli studi terapeutici hanno incluso 5 pazienti di età 12-15 anni, mentre gli altri pazienti hanno ricevuto voriconazolo nell'ambito dei programmi sull'uso compassionevole. Le malattie di base in questi pazienti includevano neoplasie ematologiche ed anemia aplastica (27 pazienti) e malattia granulomatosa cronica (14 pazienti). L'infezione micotica maggiormente trattata è stata l'aspergillosi (43/61; 70 %).

Studi clinici sull'intervallo QT

E' stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QT in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5.1, 4.8 e 8.2 msec per voriconazolo e 7.0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc \geq 60 msec rispetto al basale. In nessun soggetto è stato rilevato un intervallo potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico superiore alla soglia di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

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

La farmacocinetica di voriconazolo non è lineare a causa della saturazione del suo metabolismo. Per questo motivo, quando si aumentano i dosaggi si osserva un'esposizione al farmaco che non è proporzionale alla dose, ma bensì maggiore. Si calcola che in media un incremento della dose orale da 200 mg due volte al giorno a 300 mg due volte al giorno porti ad un aumento di 2.5 volte nell'esposizione al farmaco (AUC_{τ}). 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. E' stata stimata una biodisponibilità assoluta di voriconazolo dopo somministrazione orale pari al 96 %. Quando si somministrano dosi multiple di voriconazolo insieme ad un pasto ricco di grassi la C_{max} e la AUC_{τ} si riducono rispettivamente del 34 % e del 24 %.

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione di voriconazolo allo *steady-state* è pari a 4.6 l/kg, il che suggerisce un'ampia distribuzione nei tessuti. Il legame con le proteine plasmatiche è del 58 %.

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

Metabolismo

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

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

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

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

Escrezione

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

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

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

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.

Le analisi di farmacocinetica-farmacodinamica dei dati ottenuti dagli studi clinici hanno identificato associazioni positive tra le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e sia le alterazioni dei test di funzionalità epatica sia i disturbi della vista.

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 di dosaggio 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 del dosaggio 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 del dosaggio 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 del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti pediatrici

La dose orale raccomandata in età pediatrica si basa su un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione ottenuti da 47 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni valutati in uno studio di farmacocinetica effettuato con dosi multiple di sospensione orale da 4 e 6 mg/kg due volte al giorno. Un confronto dei dati di farmacocinetica nelle popolazioni di pazienti pediatrici e adulti ha dimostrato che per ottenere esposizioni comparabili a quelle ottenute negli adulti a seguito di una dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno, nei pazienti pediatrici è necessario somministrare 200 mg di sospensione orale due volte al giorno, indipendentemente dal peso corporeo del paziente. Nei pazienti pediatrici si osserva la tendenza generale ad una bassa biodisponibilità con pesi corporei più bassi ed un'elevata biodisponibilità con pesi corporei maggiori (in una misura che si avvicina a quella osservata negli adulti). Sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione non è giustificato un aggiustamento del dosaggio in base all'età o al peso dei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati al regime posologico da 200 mg due volte/die di sospensione orale. Non è indicato l'impiego di una dose da carico in pazienti pediatrici. 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.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

In uno studio in dose multipla per via orale, la AUC_{τ} è risultata simile in soggetti con cirrosi epatica moderata (Child-Pugh B) trattati con una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno e in soggetti con normale funzionalità epatica trattati con 200 mg due volte al giorno. Non sono disponibili i dati di farmacocinetica per i pazienti con grave cirrosi epatica (Child-Pugh C). Vedere le raccomandazioni sulla posologia e sul monitoraggio riportate nei paragrafi 4.2 e 4.4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi sulla riproduzione è stato osservato che il voriconazolo è teratogeno nei ratti ed embriotossico nei conigli in presenza di esposizioni sistemiche uguali a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo. Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale effettuato sui ratti con esposizioni di farmaco inferiori a quelle raggiunte nell'uomo con i dosaggi terapeutici, 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Parte interna:

Lattosio monoidrato

Amido pregelatinizzato

Sodio croscarmellosso

Povidone

Magnesio stearato

Ricopertura:

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Lattosio monoidrato

Glicerol triacetato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitori in HDPE contenenti 2, 30 e 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Blister PVC/Alluminio in confezioni da 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 e 100 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Regno Unito

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

EU/1/02/212/001-012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VFEND 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di voriconazolo.

Eccipienti: lattosio monoidrato 253,675 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa bianca a forma di capsula, con impresso "PFIZER" da un lato e "VOR200" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Voriconazolo, è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro ed è indicato 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.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di VFEND devono essere assunte almeno un'ora prima, o un'ora dopo i pasti.

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.).

VFEND è disponibile anche in compresse rivestite con film da 50 mg, in polvere per soluzione per infusione da 200 mg e in polvere per sospensione orale da 40 mg/ml.

Uso negli adulti

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

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

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

Aggiustamento posologico

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

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

La rifabutina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo per via orale viene aumentata da 200 mg a 350 mg due volte al giorno (100 mg o 200 mg per via orale due volte al giorno in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente.

Per una terapia a lungo termine superiore a 6 mesi, deve essere fatta un'attenta valutazione del rapporto rischio beneficio. Vedere il paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (Eventi avversi dermatologici) ed il paragrafo 5.1 Proprietà farmacocinetiche (Durata del trattamento).

Uso negli anziani

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

Uso in pazienti con compromissione renale

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

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

Uso in pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con danno epatico acuto, dimostrato da un aumento degli indici di funzionalità epatica (ALAT, ASAT) (si raccomanda tuttavia il monitoraggio continuo degli indici di funzionalità epatica per verificare eventuali ulteriori aumenti).

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

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

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

Uso nei bambini

L'impiego di VFEND nei bambini di età inferiore ai 2 anni non è raccomandato perché i dati di sicurezza e di efficacia non sono sufficienti (vedere anche paragrafi 4.8 e 5.1).

La dose di mantenimento raccomandata nei bambini di età compresa tra 2 e < 12 anni è la seguente:

| | Endovena* | Orale** |
|------------------------------------|---|----------------------|
| <u>Dose da carico</u> | Non è raccomandato l'impiego di una dose di carico orale o endovenosa | |
| <u>Dose di mantenimento</u> | 7 mg/kg due volte/die | 200 mg due volte/die |

* Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 82 pazienti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni

** Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 47 pazienti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni

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

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

Adolescenti (12-16 anni): devono essere trattati con la stessa posologia indicata per gli adulti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

La somministrazione concomitante di VFEND e alti dosaggi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) è controindicata perché ritonavir a questi dosaggi riduce significativamente le concentrazioni

plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani (vedere paragrafo 4.5, per dosaggi inferiori vedere paragrafo 4.4.).

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

La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata perché è probabile che il voriconazolo possa causare un incremento significativo delle concentrazioni di sirolimus (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di voriconazolo con l'erba di S. Giovanni è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Apparato cardiovascolare: Alcuni azoli, incluso voriconazolo, sono stati associati a prolungamento dell'intervallo QT. 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 cardiottossica, 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 QT
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmia sintomatica pre-esistente
- Assunzione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT

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 QT con somministrazione di dosi singole fino a 4 volte superiori la dose giornaliera abituale. Nessun paziente ha riportato un intervallo al di sopra della soglia di 500 msec potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1).

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

Monitoraggio della funzionalità epatica: 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 perché 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). La sospensione del trattamento con VFEND dovrà essere presa in considerazione se i segni e i sintomi clinici sono compatibili con un quadro di sviluppo di epatopatia. Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato sia nei bambini che negli adulti.

Eventi avversi a carico della vista: Ci sono state segnalazioni di eventi avversi prolungati a carico della vista, inclusi offuscamento della vista, neurite ottica e papilledema (vedere paragrafo 4.8).

Eventi avversi renali: La presenza di insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con VFEND. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con farmaci 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 Vfend. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi sierica.

Eventi avversi dermatologici: Durante il trattamento con VFEND i pazienti hanno raramente sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se i pazienti sviluppano un rash dovranno essere attentamente monitorati e se le lesioni dovessero peggiorare la somministrazione di VFEND dovrà essere interrotta.

Inoltre, l'impiego di VFEND è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità e pseudoporfiria. Si raccomanda ai pazienti durante il trattamento con VFEND, di evitare esposizioni intense o prolungate, alla luce diretta del sole e di utilizzare misure di protezione adatte, come vestiario e schermi solari. In pazienti con fototossicità e fattori di rischio supplementari, inclusa l'immunosoppressione, è stato segnalato il carcinoma a cellule squamose della pelle durante la terapia a lungo termine. I medici quindi devono considerare la necessità di limitare l'esposizione a VFEND. Si veda in proposito il paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione) ed il paragrafo .5.1 (Proprietà farmacodinamiche -Durata del trattamento).

Se un paziente sviluppa una lesione cutanea compatibile con un carcinoma a cellule squamose, deve essere considerata la sospensione di VFEND.

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

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).

Rifabutina (induttore del CYP450): Quando la rifabutina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e degli eventi avversi causati 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).

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 degli eventi avversi e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone (vedere paragrafo 4.5).

Opiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4): La riduzione della dose di alfentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. fentanile e 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, in questi casi può essere necessario un periodo più lungo di monitoraggio della funzione respiratoria.

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

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 quella di efavirenz deve essere ridotta a 300 mg ogni 24 ore (vedere paragrafo 4.2 e 4.5).

Le compresse di VFEND contengono lattosio e non devono essere somministrate ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, una carenza da Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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 fino al raggiungimento dello *steady-state*. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.

Questo paragrafo concerne gli effetti di altri medicinali su voriconazolo, gli effetti di voriconazolo su altri medicinali e le interazioni reciproche. Le interazioni per i primi due paragrafi vengono presentate nel seguente ordine: associazioni controindicate, associazioni che richiedono un aggiustamento posologico, associazioni che richiedono un attento monitoraggio clinico e/o biologico e infine quelle che non comportano significative interazioni farmacocinetiche ma che possono avere una rilevanza clinica nell'ambito di questo settore terapeutico.

Effetti di altri medicinali su voriconazolo

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.

Rifampicina (induttore del CYP450): La rifampicina (600 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} (massima concentrazione plasmatica) e la AUC_{τ} (area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo calcolata nell'intervallo tra due dosi) di voriconazolo rispettivamente del 93 % e del 96 %. La somministrazione concomitante di voriconazolo e rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): L'effetto della somministrazione concomitante di voriconazolo orale (200 mg al giorno) e alti dosaggi (400 mg) e bassi dosaggi (100 mg) di ritonavir orale è stato studiato in due studi separati condotti in volontari sani. Alti dosaggi di ritonavir (400 mg due volte al giorno) hanno ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo orale allo *steady-state* rispettivamente in media del 66% e dell'82%, mentre bassi dosaggi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) hanno ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente in media del 24 % e 39 %. La somministrazione di voriconazolo non ha avuto un effetto significativo sulla C_{max} e sulla AUC_{τ} medie di ritonavir nello studio effettuato con alti dosaggi, sebbene una riduzione minima della C_{max} e della AUC_{τ} di ritonavir, rispettivamente in media del 25 % e 13 %, sia stata osservata nello studio di interazione con bassi dosaggi di ritonavir. In entrambi gli studi di interazione con ritonavir è stato identificato un soggetto che, diversamente dagli altri, ha riportato un aumento dei livelli di voriconazolo. La somministrazione concomitante di voriconazolo e ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) è controindicata. La somministrazione concomitante di voriconazolo e bassi dosaggi 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 4.4.).

Carbamazepina e fenobarbital (potenti induttori del CYP450): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina o il fenobarbital riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. La somministrazione concomitante di voriconazolo e carbamazepina e fenobarbital è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Cimetidina (inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico): La cimetidina (400 mg due volte al giorno) ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente del 18 % e 23 %. Non si raccomanda un aggiustamento della posologia di voriconazolo.

Ranitidina (aumenta il pH gastrico): La ranitidina (150 mg due volte al giorno) non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Antibiotici macrolidi: L'eritromicina (inibitore del CYP3A4; 1 g due volte al giorno) e l'azitromicina (500 mg una volta al giorno) non hanno avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Erba di S. Giovanni (iperico - induttore del CYP450; induttore P-gp): In uno studio clinico condotto su volontari sani, l'erba di S. Giovanni ha evidenziato un iniziale effetto inibitore di breve durata, seguito dall'induzione del metabolismo di voriconazolo. Dopo 15 giorni di trattamento con l'erba di S. Giovanni (300 mg tre volte al giorno), l'esposizione plasmatica dopo una singola dose di voriconazolo da 400 mg si è ridotta del 40-60%. Pertanto, l'uso concomitante di voriconazolo con l'erba di S. Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Effetti di voriconazolo su altri medicinali

Voriconazolo inibisce l'attività degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. Pertanto, voriconazolo può determinare un aumento dei livelli plasmatici delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450.

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

Terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone e chinidina (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, la somministrazione concomitante di voriconazolo e terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone o chinidina è controindicata perché l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.3).

Sirolimus (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} del sirolimus (2 mg in dose singola) rispettivamente del 556 % e 1014 %. La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi della segale cornuta (substrati del CYP3A4): Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è noto che il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina e diidroergotamina) e può causare ergotismo. La somministrazione concomitante di voriconazolo ed alcaloidi della segale cornuta è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ciclosporina (substrato del CYP3A4): In pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene, la somministrazione di voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} ed AUC_{τ} della ciclosporina di almeno il 13 % e 70 % rispettivamente. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in

pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.

Metadone (substrato del CYP3A4): Nei soggetti trattati con una dose di mantenimento di metadone (32-100 mg una volta al giorno) la somministrazione concomitante di voriconazolo per via orale (400 mg due volte al giorno per 1 giorno, seguiti da 200 mg due volte al giorno per quattro giorni) ha determinato un aumento della C_{max} e della AUC_{τ} del R-metadone farmacologicamente attivo rispettivamente del 31% e 47%, mentre la C_{max} e la AUC_{τ} dell'enantiomero-S sono aumentate rispettivamente del 65% e del 103%. Le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in caso di somministrazione concomitante di metadone sono risultate sovrapponibili ai livelli di voriconazolo (dati storici) riscontrati nei soggetti sani che non assumevano farmaci concomitanti. Quando il metadone viene somministrato insieme al voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente degli eventi avversi e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QT. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4): La somministrazione di voriconazolo allo *steady-state* ha aumentato di 6 volte la AUC_{τ} di una dose singola di alfentanile. La riduzione della dose di alfentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. fentanile e sufentanile), deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme al voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Tacrolimus (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} (area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo valutata fino all'ultima misurazione quantificabile) di tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola) rispettivamente del 117 % e del 221 %. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.

Anticoagulanti orali:

Warfarin (substrato del CYP2C9): La somministrazione concomitante di voriconazolo (300 mg due volte al giorno) e warfarin (30 mg in dose singola) ha aumentato il tempo massimo di protrombina del 93 %. Quando warfarin e voriconazolo vengono somministrati insieme si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina.

Altri anticoagulanti orali, per es. fenprocumone, acenocumarolo (substrati del CYP2C9, CYP3A4): sebbene questa interazione non sia stata studiata, è noto che il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei cumarinici e pertanto può causare un aumento del tempo di protrombina. Se i pazienti in trattamento con preparati cumarinici vengono trattati contemporaneamente con voriconazolo, il tempo di protrombina deve essere monitorato ad intervalli ravvicinati ed il dosaggio degli anticoagulanti dovrà essere aggiustato di conseguenza.

Sulfaniluree (substrati del CYP2C9): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici delle sulfaniluree (per es. tolbutamide, glipizide e gliburide) e pertanto può causare ipoglicemia. In caso di somministrazione concomitante si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia.

Statine (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è stato osservato che voriconazolo inibisce il metabolismo di lovastatina *in vitro* (microsomi epatici umani). Pertanto, è probabile che voriconazolo possa aumentare i livelli plasmatici delle statine metabolizzate dal CYP3A4. Si raccomanda di prendere in considerazione un aggiustamento della dose delle statine in caso di somministrazione concomitante con voriconazolo. L'aumento dei livelli delle statine è stato associato a rhabdomiolisi.

Benzodiazepine (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è stato osservato che voriconazolo inibisce il metabolismo di midazolam *in vitro* (microsomi epatici umani). Pertanto, è probabile che voriconazolo possa aumentare i livelli plasmatici delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 (midazolam e triazolam) e causare un effetto sedativo prolungato. Si raccomanda un aggiustamento della dose delle benzodiazepine in caso di somministrazione concomitante.

Vinca alcaloidi (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici dei vinca alcaloidi (per es. vincristina e vinblastina) e può causare nefrotossicità.

Prednisolone (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} di prednisolone (60 mg in dose singola) rispettivamente dell'11 % e 34 %. Non è raccomandato un aggiustamento di dosaggio.

Digossina (Trasporto mediato dalla glicoproteina-P): Voriconazolo non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di digossina (0,25 mg una volta al giorno).

Acido micofenolico (substrato della UDP-glucuronil transferasi): Il voriconazolo non ha modificato la C_{max} e AUC_{τ} dell'acido micofenolico (1 g in dose singola).

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (substrati del CYP2C9): Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e la AUC di ibuprofene (400 mg in dose singola) del 20% e del 100% rispettivamente. Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e la AUC di diclofenac (50 mg in dose singola) del 114% e del 78% rispettivamente. Si raccomanda un monitoraggio frequente degli eventi avversi e della tossicità correlati ai FANS. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei FANS.

Interazioni reciproche

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450): L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. La fenitoina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente del 49 % e del 69 %. Voriconazolo (400 mg due volte al giorno, vedere paragrafo 4.2) ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} della fenitoina (300 mg una volta al giorno) del 67 % e dell'81 % rispettivamente. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina in caso di somministrazione concomitante con voriconazolo.

La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa o da 200 mg a 400 mg due volte al giorno per via orale (100 mg-200 mg due volte al giorno per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).

Rifabutina (induttore del CYP450): L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi.

La rifabutina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo (200 mg due volte al giorno) rispettivamente del 69 % e 78 %. Durante la somministrazione concomitante di rifabutina, la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo (350 mg due volte al giorno) sono aumentate rispettivamente del 96 % e 68 %, rispetto ai valori raggiunti quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. Durante la cosomministrazione con dosi di voriconazolo di 400 mg due volte al giorno la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo sono aumentate rispettivamente del 104 % e 87 %, rispetto ai valori raggiunti quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. Voriconazolo alla dose di 400 mg due volte al giorno ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} della rifabutina rispettivamente del 195 % e 331 %.

Se la somministrazione concomitante di rifabutina e voriconazolo è giustificata allora la dose di mantenimento di voriconazolo può essere aumentata a 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa o da 200 mg a 350 mg due volte al giorno per via orale (100 mg-200 mg per via orale due volte al

giorno in pazienti di peso inferiore ai 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 degli eventi avversi causati dalla rifabutina (per es. uveite).

Omeprazolo (Inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4): L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} del voriconazolo rispettivamente del 15 % e 41 %. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio di voriconazolo.

Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e AUC_{τ} di omeprazolo rispettivamente del 116 % e 280 %.

Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.

Anche il metabolismo di altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, può essere inibito dal voriconazolo.

Contraccettivi orali: La somministrazione concomitante di voriconazolo e di un contraccettivo orale (1 mg di noretisterone e 0,035 mg di etinilestradiolo; una volta al giorno) in donne sane ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} dell'etinilestradiolo (rispettivamente 36% e 61%) e del noretisterone (rispettivamente 15% e 53%).

La C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo sono aumentate rispettivamente del 14% e del 46%. E' prevedibile che i livelli di voriconazolo ritornino ai livelli normali standard nella settimana in cui non viene assunta la pillola. Poiché il rapporto tra noretisterone ed etinilestradiolo si è mantenuto simile durante l'interazione con voriconazolo, la loro attività contraccettiva probabilmente non verrà modificata. Sebbene nel corso dello studio clinico di interazione non sia stato osservato un aumento di incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento ormonale, livelli più elevati di estrogeni e progestinici possono notoriamente causare nausea e disturbi mestruali.

Non sono stati studiati i contraccettivi orali contenenti dosi diverse da 1 mg di noretisterone e 0,035 mg di etinilestradiolo.

Agenti antiretrovirali

Indinavir (inibitore e substrato del CYP3A4): Indinavir (800 mg tre volte al giorno) non ha avuto effetti significativi su C_{max} , C_{min} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Voriconazolo non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di indinavir (800 mg tre volte al giorno).

Efavirenz (inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico) (induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): Dosi standard di voriconazolo e di efavirenz non devono essere somministrate insieme. Efavirenz allo *steady-state* (400 mg una volta al giorno per via orale) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo allo *steady-state* in soggetti sani di circa il 61 % e 77 % rispettivamente. Nello stesso studio, in soggetti sani voriconazolo allo *steady-state* ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} di efavirenz allo *steady-state* in media del 38 % e 44 % rispettivamente. In uno studio condotto in soggetti sani, la somministrazione di una dose di voriconazolo 300 mg due volte al giorno insieme a bassi dosaggi di efavirenz (300 mg una volta al giorno) non ha determinato un'esposizione sufficiente al voriconazolo.

A seguito di somministrazione concomitante di voriconazolo 400 mg due volte al giorno ed efavirenz 300 mg una volta al giorno per via orale in soggetti sani, il valore della AUC_{τ} di voriconazolo si è ridotto del 7 % e la C_{max} è aumentata del 23 %, rispetto a quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. (La AUC_{τ} di efavirenz è aumentata del 17 % e la C_{max} è risultata equivalente rispetto a quando efavirenz è stato somministrato da solo alla dose di 600 mg una volta al giorno). Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative.

Quando voriconazolo viene somministrato insieme ad efavirenz, la dose di mantenimento di voriconazolo deve essere aumentata a 400 mg due volte al giorno e la dose di efavirenz deve essere ridotta del 50 %, quindi a 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, efavirenz deve essere impiegato somministrando la dose iniziale.

Inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosidico (NNRTI) (substrati del CYP3A4, inibitori o induttori del CYP450): Gli studi *in vitro* dimostrano che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dalla delavirdina. Sebbene tale interazione non sia stata studiata, il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da nevirapina. Uno studio *in vivo* ha mostrato che voriconazolo inibisce il metabolismo di efavirenz. Voriconazolo può inibire anche il metabolismo degli NNRTI, oltre a quello di efavirenz. I pazienti dovranno essere attentamente monitorati durante la somministrazione concomitante di voriconazolo e NNRTI al fine di rilevare eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o perdita di efficacia.

Quando voriconazolo viene somministrato insieme ad efavirenz sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4.).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

VFEND 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 VFEND.

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

VFEND può alterare 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

Il profilo di sicurezza di voriconazolo si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (1655 pazienti arruolati in studi terapeutici). Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani. Cinquecentosessantuno pazienti sono stati sottoposti al trattamento con voriconazolo per oltre 12 settimane e 136 di questi sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, nella tabella sottostante sono elencati tutti gli eventi avversi che possono avere una relazione di causalità e sono suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza (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 $< 1/1.000$ e molto raro $< 1/10.000$). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente. Gli eventi avversi riportati più comunemente sono stati disturbi della vista, piressia, rash, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico e dolore addominale. Gli eventi avversi sono stati 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.

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

| Classificazione sistemica organica | Reazioni avverse da farmaco |
|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | |
| Comune | Gastroenterite, malattia simil-influenzale |
| Rare | Colite pseudo membranosa. |
| Disturbi del sistema emolinfopoietico | |
| Comune | Pancitopenia, mielodepressione, leucopenia, trombocitopenia, anemia, porpora. |
| Non comuni | Coagulazione intravasale disseminata, agranulocitosi, linfadenopatia, eosinofilia. |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Comune | Sinusite |
| Non comune | Reazione anafilattoide, ipersensibilità, |
| Patologie endocrine | |
| Non comune | Insufficienza surrenalica |
| Raro | Ipertiroidismo, ipotiroidismo |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Comune | Ipoglicemia, ipokaliemia |
| Disturbi psichiatrici | |
| Comune | Depressione, allucinazioni, ansia |
| Raro | Insomnia |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Molto comune | Cefalea |
| Comune | Capogiri, stato confusionale, tremori, agitazione, parestesia |
| Non comune | Edema cerebrale, atassia, diplopia, vertigini, ipoestesia |
| Raro | Convulsioni, encefalopatia, sindrome di Guillain-Barre, sintomi extrapiramidali, neuropatia periferica |
| Patologie dell'occhio | |
| Molto comune | Disturbi della vista (inclusi offuscamento della vista (vedere paragrafo 4.4.), cromatopsia e fotofobia) |
| Non comune | Papilledema (vedere paragrafo 4.4.), disturbo del nervo ottico (inclusa neurite ottica, vedere paragrafo 4.4.), nistagmo, sclerite, blefarite |
| Raro | Atrofia ottica, emorragia della retina, crisi oculogiriche, opacità della cornea |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Raro | Ipoacusia, tinnito |
| Patologie cardiache | |
| Molto comune | Edema periferico |
| Non comune | Fibrillazione ventricolare, aritmia ventricolare, sincope, aritmia sopraventricolare, tachicardia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia |
| Raro | Torsione di punta, tachicardia ventricolare, blocco totale atrioventricolare, blocco di branca, ritmo nodale |

| | |
|--|---|
| | |
| Patologie vascolari | |
| Comune | Tromboflebite, ipotensione, flebite |
| Raro | Linfangite |
| | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| | |
| Comune | Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare, distress respiratorio, dolore al torace |
| | |

| | |
|------------------------------------|--|
| Patologie gastrointestinali | |
| Molto comune | Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, |
| Non comune | Pancreatite, peritonite, duodenite, gengivite, glossite, edema della lingua, dispepsia, stipsi |
| Raro | Disgeusia |
| | |

| | |
|-------------------------------|--|
| Patologie epatobiliari | |
| Comune | Ittero, ittero colestatico |
| Non comune | Insufficienza epatica, epatite, epatomegalia, colecistite, colelitiasi |
| Raro | Coma epatico |
| | |

| | |
|--|---|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Molto comune | Rash |
| Comune | Dermatite esfoliativa, edema del viso, fotosensibilità, rash maculopapulare, rash maculare, rash papulare, cheilite, prurito, alopecia, eritema |
| Non comune | Sindrome di Stevens-Johnson, edema angioneurotico, dermatite allergica, orticaria, ipersensibilità da farmaco, psoriasi |
| Raro | Epidermolisi necrotica, eritema multiforme, lupus eritematoso discoide, pseudoporfiria |
| | |

| | |
|--|---------------------|
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Comune | Dolore alla schiena |
| Non comune | Artrite |
| Raro | Ipertonia |
| | |

| | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| Patologie renali e urinarie | |
| Comune | Insufficienza renale acuta, ematuria |
| Non comune | Proteinuria, nefrite, |
| Raro | Necrosi tubulare renale |
| | |

| | |
|---|--|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Molto comune | Piressia |
| Comune | Reazione / infiammazione nel sito di iniezione, brividi, astenia |
| | |

| | |
|--------------------------|--|
| Esami diagnostici | |
| Comune | Aumento degli indici di funzionalità epatica (inclusi ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, GGT, LDH, bilirubina), aumento della creatininemia |
| Non comune | Allungamento dell'intervallo QT corretto all'elettrocardiogramma, aumento dell'azotemia, |

Se i pazienti sviluppano rash cutaneo dovranno essere attentamente monitorati ed il trattamento con VFEND dovrà essere sospeso qualora le lesioni dovessero peggiorare. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità, in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere anche paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di significative alterazioni delle transaminasi è stata del 13.4 % (200/1493) nei soggetti trattati con voriconazolo. 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 del dosaggio, inclusa la sospensione del trattamento.

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

Uso pediatrico

La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 245 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati con voriconazolo in studi di farmacocinetica (87 pazienti pediatriche) ed in programmi per uso compassionevole (158 pazienti pediatriche). Il profilo degli eventi avversi in questi 245 pazienti pediatriche è risultato simile a quello osservato negli adulti, sebbene i dati post-marketing suggeriscano 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 stati segnalati i seguenti eventi avversi (per i quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), aritmie (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumento degli enzimi epatici (1), rash (1) e papilledema (1).

Durante la fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti pediatriche.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici si sono verificati 3 casi di sovradosaggio accidentale. Tutti questi casi si sono verificati in pazienti pediatriche che hanno ricevuto il farmaco per via endovenosa ad un dosaggio cinque volte superiore alla massima dose raccomandata. Il solo evento avverso che si è verificato è stato un singolo caso di fotofobia della durata di 10 minuti.

Non si conosce l'antidoto per voriconazolo.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: J02A C03
Antimicotici per Uso Sistemico – Derivati triazolici

Meccanismo d'azione

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. Il suo meccanismo d'azione è

rappresentato dall'inibizione della demetilazione del 14 α -sterolo mediata dal citocromo fungino P450, un processo fondamentale nella biosintesi dell'ergosterolo.

Negli studi sugli animali è stata rilevata una correlazione tra i valori delle concentrazioni minime inibenti e l'efficacia nei confronti delle infezioni micotiche sperimentali. Al contrario, negli studi clinici sembra non esserci una correlazione tra i valori delle concentrazioni minime inibenti e l'esito clinico. Inoltre, sembra non esistere una correlazione tra i livelli plasmatici e l'esito clinico. Questo dato è tipico degli antimicotici della classe degli azoli.

Microbiologia

L'efficacia clinica (con risposta parziale o completa, vedere di seguito il paragrafo Esperienza Clinica) 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 (con risposta spesso 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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp., incluse le infezioni da *T. beigelii*.

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

I campioni per le colture fungine e per altri importanti test di laboratorio (serologia, 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.

Sono stati identificati ceppi fungini provenienti da isolamento clinico che presentano una ridotta sensibilità al voriconazolo. Tuttavia, le concentrazioni minime inibenti non hanno sempre trovato una corrispondenza nell'insuccesso clinico ed il successo clinico è stato invece osservato in pazienti infetti da organismi resistenti ad altri azoli. E' difficile stabilire la correlazione tra attività *in vitro* ed esito clinico a causa della complessità del quadro clinico dei pazienti inclusi negli studi; i *breakpoint* per voriconazolo non sono stati ancora stabiliti.

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 anfotericina 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. 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

cl clinicamente e statisticamente significativo è stato osservato a favore di voriconazolo sia per l'intervallo di tempo intercorso fino al momento del decesso sia per il tempo intercorso fino alla sospensione del trattamento a causa della tossicità del farmaco.

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

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

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), è stato definito come risoluzione/miglioramento di tutti i segni e sintomi clinici di infezione con eradicazione di *Candida* dal sangue e dai tessuti 12 settimane dopo il termine del trattamento. I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo il termine del trattamento sono stati considerati come fallimenti. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

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

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

E' 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 due 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.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, 561 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 12 settimane e 136 di questi hanno assunto il farmaco per oltre 6 mesi.

Esperienza nei pazienti pediatrici

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

La maggior parte (57/61) non aveva risposto a precedenti terapie antimicotiche. Gli studi terapeutici hanno incluso 5 pazienti di età 12-15 anni, mentre gli altri pazienti hanno ricevuto voriconazolo nell'ambito dei programmi sull'uso compassionevole. Le malattie di base in questi pazienti includevano neoplasie ematologiche ed anemia aplastica (27 pazienti) e malattia granulomatosa cronica (14 pazienti). L'infezione micotica maggiormente trattata è stata l'aspergillosi (43/61; 70 %).

Studi clinici sull'intervallo QT

E' stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QT in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5.1, 4.8 e 8.2 msec per voriconazolo e 7.0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc \geq 60 msec rispetto al basale. In nessun soggetto è stato rilevato un intervallo potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico superiore alla soglia di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

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

La farmacocinetica di voriconazolo non è lineare a causa della saturazione del suo metabolismo. Per questo motivo, quando si aumentano i dosaggi si osserva un'esposizione al farmaco che non è proporzionale alla dose, ma bensì maggiore. Si calcola che in media un incremento della dose orale da 200 mg due volte al giorno a 300 mg due volte al giorno porti ad un aumento di 2.5 volte

nell'esposizione al farmaco (AUC_{τ}). Quando si somministrano le dosi da carico raccomandate per via endovenosa o orale, le concentrazioni plasmatiche prossime allo *steady-state* vengono raggiunte entro le prime 24 ore dalla somministrazione. Se non viene somministrata la dose da carico, l'accumulo si verifica con la somministrazione di dosi multiple due volte al giorno e le concentrazioni *steady-state* di voriconazolo vengono raggiunte entro il 6° giorno nella maggior parte dei soggetti.

Assorbimento

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

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione di voriconazolo allo *steady-state* è pari a 4.6 l/kg, il che suggerisce un'ampia distribuzione nei tessuti. Il legame con le proteine plasmatiche è del 58 %.

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

Metabolismo

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

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

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

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

Escrezione

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

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

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

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.

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.

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 di dosaggio 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 del dosaggio 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 del dosaggio 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 del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti pediatrici

La dose orale raccomandata in età pediatrica si basa su un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione ottenuti da 47 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni valutati in uno studio di farmacocinetica effettuato con dosi multiple di sospensione orale da 4 e 6 mg/kg due volte al giorno. Un confronto dei dati di farmacocinetica nelle popolazioni di pazienti pediatrici e adulti ha dimostrato che per ottenere esposizioni comparabili a quelle ottenute negli adulti a seguito di una dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno, nei pazienti pediatrici è necessario somministrare 200 mg di sospensione orale due volte al giorno, indipendentemente dal peso corporeo del paziente. Nei pazienti pediatrici si osserva la tendenza generale ad una bassa biodisponibilità con pesi corporei più bassi ed un'elevata biodisponibilità con pesi corporei maggiori (in una misura che si avvicina a quella osservata negli adulti). Sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione non è giustificato un aggiustamento del dosaggio in base all'età o al peso dei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati al regime posologico da 200 mg due volte/die di sospensione orale. Non è indicato l'impiego di una dose da carico in pazienti pediatrici. 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.

Compromissione renale

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

voriconazolo con le proteine plasmatiche è simile in soggetti con diversi gradi di compromissione renale. Vedere le raccomandazioni sulla posologia e sul monitoraggio riportate nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Compromissione epatica

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi sulla riproduzione è stato osservato che il voriconazolo è teratogeno nei ratti ed embriotossico nei conigli in presenza di esposizioni sistemiche uguali a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo. Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale effettuato sui ratti con esposizioni di farmaco inferiori a quelle raggiunte nell'uomo con i dosaggi terapeutici, 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Parte interna:

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Sodio croscarmellosso
Povidone
Magnesio stearato

Ricopertura:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Glicerol triacetato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitori in HDPE contenenti 2, 30 e 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Blister PVC/Alluminio in confezioni da 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 e 100 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Regno Unito

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

EU/1/02/212/013-024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VFEND 200 mg polvere per soluzione per infusione endovenosa
ricostituzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 10 mg di voriconazolo dopo ricostituzione (vedere paragrafo 6.6.) – dopo la è necessaria un'ulteriore diluizione prima della somministrazione. Ogni flaconcino contiene 200 mg di voriconazolo.

Eccipienti: ogni flaconcino contiene 217,6 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere bianca liofilizzata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Voriconazolo, è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro ed è indicato 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.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Si raccomanda di somministrare VFEND ad una velocità massima di infusione di 3 mg/kg/hr nell'arco di 1-2 ore.

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.).

VFEND non deve essere somministrato attraverso la stessa linea di infusione o cannula insieme ad infusioni endovenose di altri medicinali. VFEND non deve essere somministrato contemporaneamente a emoderivati o a qualsiasi infusione a breve termine di soluzioni concentrate di elettroliti, anche se le due somministrazioni vengono effettuate in linee di infusione separate. Non è necessario che la nutrizione parenterale totale venga interrotta quando prescritta insieme a VFEND, ma deve essere somministrata attraverso una linea diversa (vedere paragrafo 6.2).

VFEND è disponibile anche in compresse rivestite con film da 50 mg e 200 mg e in polvere per sospensione orale da 40 mg/ml.

Uso negli adulti

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

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

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

Aggiustamento posologico

Se i pazienti non tollerano il trattamento alla dose di 4 mg/kg due volte al giorno, la dose endovenosa dovrà essere ridotta a 3 mg/kg due volte al giorno.

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

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

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente.

La durata della terapia con la formulazione endovenosa non deve superare i 6 mesi. Vedere il paragrafo 5.3 (Dati preclinici di sicurezza). Generalmente, per il voriconazolo, quando la terapia endovenosa a lungo termine supera i 6 mesi, è richiesta un'attenta valutazione del rapporto rischio beneficio. Vedere il paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (Eventi avversi dermatologici) ed il paragrafo 5.1 Proprietà farmacocinetiche (Durata del trattamento).

Uso negli anziani

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

Uso in pazienti con compromissione renale

In pazienti con disfunzione renale moderata-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 quattro 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 frequenza di 55 ml/min.

Uso in pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con danno epatico acuto, dimostrato da un aumento degli indici di funzionalità epatica (ALAT, ASAT) (si raccomanda tuttavia il monitoraggio continuo degli indici di funzionalità epatica per verificare eventuali ulteriori aumenti).

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

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

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

Uso nei bambini

L'impiego di VFEND nei bambini di età inferiore ai 2 anni non è raccomandato perché i dati di sicurezza e di efficacia non sono sufficienti (vedere anche paragrafi 4.8 e 5.1).

La dose di mantenimento raccomandata nei bambini di età compresa tra 2 e < 12 anni è la seguente:

| | Endovena* | Orale** |
|------------------------------------|---|----------------------|
| <u>Dose da carico</u> | Non è raccomandato l'impiego di una dose di carico orale o endovenosa | |
| <u>Dose di mantenimento</u> | 7 mg/kg due volte/die | 200 mg due volte/die |

* Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 82 pazienti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni

** Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 47 pazienti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni

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

Se i pazienti pediatrici non tollerano una dose endovena da 7 mg/kg due volte al giorno, sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione e della precedente esperienza clinica può essere presa in considerazione una riduzione della dose da 7 mg/kg a 4 mg/kg due volte al giorno. Questa riduzione della dose garantisce un'esposizione equivalente a quella ottenuta negli adulti con l'impiego di una dose da 3 mg/kg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2 Uso negli adulti).

Adolescenti (12-16 anni): devono essere trattati con la stessa posologia indicata per gli adulti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

La somministrazione concomitante di VFEND e alti dosaggi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) è controindicata perché a questi dosaggi ritonavir riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani (vedere paragrafo 4.5, per dosaggi inferiori vedere paragrafo 4.4.).

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

La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata perché è probabile che voriconazolo possa causare un incremento significativo delle concentrazioni di sirolimus (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di voriconazolo con l'erba di S. Giovanni è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità: Si raccomanda cautela quando VFEND viene prescritto ai 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.

. Si veda il paragrafo 5.3 (Dati preclinici di sicurezza)

Apparato cardiovascolare: Alcuni azoli, incluso voriconazolo, sono stati associati a prolungamento dell'intervallo QT. 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 cardiotoxicità, 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 QT
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmia sintomatica pre-esistente
- Assunzione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT

Alterazioni elettrolitiche come ipopotassiemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia devono essere monitorate e corrette, se necessario, prima di iniziare il trattamento e durante la terapia con voriconazolo (vedere paragrafo 4.2). È stato effettuato uno studio in volontari sani per esaminare l'effetto di voriconazolo sull'intervallo QT con somministrazione di dosi singole fino a quattro volte superiori la dose giornaliera abituale. Nessun paziente ha riportato un intervallo al di sopra della soglia di 500 msec potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1).

Reazioni correlate all'infusione endovenosa: Le 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 rari casi di gravi reazioni epatiche durante il trattamento con VFEND (incluse manifestazioni cliniche di epatite, colestasi e insufficienza epatica fulminante, con casi di decesso). Episodi di reazioni epatiche sono stati riscontrati principalmente in pazienti con gravi condizioni cliniche di base (principalmente neoplasie ematologiche). Alcune reazioni epatiche di carattere transitorio, incluse epatite ed ittero, si sono verificate in pazienti nei quali non erano stati indentificati 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: I pazienti che hanno appena iniziato la terapia ed i pazienti che sviluppano indici alterati della funzionalità epatica durante il trattamento con VFEND devono essere sottoposti ad un monitoraggio di routine perché 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). La sospensione del trattamento con VFEND dovrà essere presa in considerazione se i segni e i sintomi clinici sono compatibili con un quadro di sviluppo di epatopatia.

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

Eventi avversi a carico della vista: Ci sono state segnalazioni di eventi avversi prolungati a carico della vista, inclusi offuscamento della vista, neurite ottica e papilledema (vedere paragrafo 4.8).

Eventi avversi renali: La presenza di insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con VFEND. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con farmaci 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 Vfend. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi sierica.

Eventi avversi dermatologici: Durante il trattamento con VFEND i pazienti hanno raramente sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se i pazienti sviluppano un rash dovranno essere attentamente monitorati e se le lesioni dovessero peggiorare la somministrazione di VFEND dovrà essere interrotta.

Inoltre, l'impiego di VFEND è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità e pseudoporfiria. Si raccomanda ai pazienti, durante il trattamento con VFEND di evitare esposizioni intense o prolungate, alla luce diretta del sole e di utilizzare misure di protezione adatte, come vestiario e schermi solari. In pazienti con fototossicità e fattori di rischio supplementari, inclusa l'immunosoppressione, è stato segnalato il carcinoma a cellule squamose della pelle durante la terapia a lungo termine. I medici quindi devono considerare la necessità di limitare l'esposizione a VFEND. Si veda in proposito il paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione) ed il paragrafo.5.1 (Proprietà farmacodinamiche - Durata del trattamento).

Se un paziente sviluppa una lesione cutanea compatibile con un carcinoma a cellule squamose, deve essere considerata la sospensione di VFEND.

Uso nei bambini: La sicurezza e l'efficacia nei bambini al di sotto dei due anni di età non sono state stabilite (vedere anche paragrafi 4.8 e 5.1). Voriconazolo è indicato nei bambini di età pari o superiore ai 2 anni. La funzionalità epatica deve essere monitorata sia nei bambini sia negli adulti. La biodisponibilità orale può essere limitata nei pazienti pediatrici tra 2 e < 12 anni di età che presentano

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

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

Rifabutina (induttore del CYP450): Quando la rifabutina viene somministrata insieme a voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e degli eventi avversi causati 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).

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 degli eventi avversi e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone (vedere paragrafo 4.5).

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4): La riduzione della dose di alfentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. fentanile e 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, in questi casi può essere necessario un periodo più lungo di monitoraggio della funzione respiratoria.

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): La somministrazione concomitante di voriconazolo e bassi dosaggi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio-beneficio giustifichi l'uso di voriconazolo (vedere paragrafo 4.5, per dosaggi superiori vedere paragrafo 4.3).

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 quella di efavirenz deve essere ridotta a 300 mg ogni 24 ore (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Contenuto di sodio: Ogni flaconcino di VFEND contiene 217,6 mg di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti la cui dieta prevede un controllo attento dell'assunzione di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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 fino al raggiungimento dello *steady-state*. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.

Questo paragrafo concerne gli effetti di altri medicinali su voriconazolo, gli effetti di voriconazolo su altri medicinali e le interazioni reciproche. Le interazioni per i primi due paragrafi vengono presentate nel seguente ordine: associazioni controindicate, associazioni che richiedono un aggiustamento posologico, associazioni che richiedono un attento monitoraggio clinico e/o biologico e infine quelle che non comportano significative interazioni farmacocinetiche ma che possono avere una rilevanza clinica in questo settore terapeutico.

Effetti di altri medicinali su voriconazolo

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.

Rifampicina (induttore del CYP450): La rifampicina (600 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} (massima concentrazione plasmatica) e la AUC_{τ} (area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo calcolata nell'intervallo tra due dosi) di voriconazolo rispettivamente del 93 % e del 96 %. La somministrazione concomitante di voriconazolo e rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): L'effetto della somministrazione concomitante di voriconazolo orale (200 mg al giorno) e alti dosaggi (400 mg) e bassi dosaggi (100 mg) di ritonavir orale è stato studiato in due studi separati condotti in volontari sani. Alti dosaggi di ritonavir (400 mg due volte al giorno) hanno ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo orale allo *steady-state* rispettivamente in media del 66 % e dell'82 %, mentre bassi dosaggi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) hanno ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente in media del 24 % e 39 %. La somministrazione ripetuta di dosi orali di voriconazolo non ha avuto un effetto significativo sulla C_{max} e sulla AUC_{τ} medie nello studio effettuato con alti dosaggi, sebbene una riduzione minima della C_{max} e della AUC_{τ} di ritonavir, rispettivamente in media del 25 % e 13 %, sia stata osservata nello studio di interazione con bassi dosaggi di ritonavir. In entrambi gli studi di interazione con ritonavir è stato identificato un soggetto che, diversamente dagli altri, ha riportato un aumento dei livelli di voriconazolo. La somministrazione concomitante di voriconazolo e alti dosaggi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) è controindicata. La somministrazione concomitante di voriconazolo e bassi dosaggi 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 4.4.).

Carbamazepina e fenobarbital (potenti induttori del CYP450): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina o il fenobarbital riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. La somministrazione concomitante di voriconazolo e carbamazepina e fenobarbital è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Cimetidina (inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico): La cimetidina (400 mg due volte al giorno) ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente del 18 % e 23 %. Non si raccomanda un aggiustamento della posologia di voriconazolo.

Ranitidina (aumenta il pH gastrico): La ranitidina (150 mg due volte al giorno) non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Antibiotici macrolidi: L'eritromicina (inibitore del CYP3A4; 1 g due volte al giorno) e l'azitromicina (500 mg una volta al giorno) non hanno avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Erba di S. Giovanni (iperico - induttore del CYP450; induttore P-gp): In uno studio clinico condotto su volontari sani, l'erba di S. Giovanni ha evidenziato un iniziale effetto inibitore di breve durata, seguito dall'induzione del metabolismo di voriconazolo. Dopo 15 giorni di trattamento con l'erba di S. Giovanni (300 mg tre volte al giorno), l'esposizione plasmatica dopo una singola dose di voriconazolo da 400 mg si è ridotta del 40-60%. Pertanto, l'uso concomitante di voriconazolo con l'erba di S. Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Effetti di voriconazolo su altri medicinali

Voriconazolo inibisce l'attività degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. Pertanto, voriconazolo può determinare un aumento dei livelli plasmatici delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450.

Voriconazolo deve essere somministrato con cautela in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT. La somministrazione concomitante di questi farmaci è controindicata quanto esiste la possibilità che il voriconazolo aumenti i livelli plasmatici dei

farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del CYP3A4 (alcuni antistaminici, chinidina, cisapride, pimozone) (vedere di seguito e il paragrafo 4.3).

Terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone e chinidina (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, la somministrazione concomitante di voriconazolo e terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone o chinidina è controindicata perché l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.3).

Sirolimus (substrato del CYP3A4): Il voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} del sirolimus (2 mg in dose singola) rispettivamente del 556 % e 1014 %. La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi della segale cornuta (substrati del CYP3A4): Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è noto che voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina e diidroergotamina) e può causare ergotismo. La somministrazione concomitante di voriconazolo ed alcaloidi della segale cornuta è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ciclosporina (substrato del CYP3A4): In pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene, la somministrazione di voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} ed AUC_{τ} della ciclosporina di almeno il 13 % e 70 % rispettivamente. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.

Metadone (substrato del CYP3A4): Nei soggetti trattati con una dose di mantenimento di metadone (32-100 mg una volta al giorno) la somministrazione concomitante di voriconazolo per via orale (400 mg due volte al giorno per 1 giorno, seguiti da 200 mg due volte al giorno per quattro giorni) ha determinato un aumento della C_{max} e della AUC_{τ} del R-metadone farmacologicamente attivo rispettivamente del 31% e 47%, mentre la C_{max} e la AUC_{τ} dell'enantiomero-S sono aumentate rispettivamente del 65% e del 103%. Le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in caso di somministrazione concomitante di metadone sono risultate sovrapponibili ai livelli di voriconazolo (dati storici) riscontrati nei soggetti sani che non assumevano farmaci concomitanti. Quando il metadone viene somministrato insieme al voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente degli eventi avversi e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QT. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4): La somministrazione di voriconazolo allo *steady-state* ha aumentato di 6 volte la AUC_{τ} di una dose singola di alfentanile. La riduzione della dose di alfentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. fentanile e sufentanile), deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme al voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Tacrolimus (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} (area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo valutata fino all'ultima misurazione quantificabile) di tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola) rispettivamente del 117 % e del 221 %. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.

Anticoagulanti orali:

Warfarin (substrato del CYP2C9): La somministrazione concomitante di voriconazolo (300 mg due volte al giorno) e warfarin (30 mg in dose singola) ha aumentato il tempo massimo di protrombina del 93 %. Quando warfarin e voriconazolo vengono somministrati insieme si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina.

Altri anticoagulanti orali, per es. fenprocumone, acenocumarolo (substrati del CYP2C9, CYP3A4): sebbene questa interazione non sia stata studiata, è noto che il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei cumarinici e pertanto può causare un aumento del tempo di protrombina. Se i pazienti in trattamento con preparati cumarinici vengono trattati contemporaneamente con voriconazolo, il tempo di protrombina deve essere monitorato ad intervalli ravvicinati ed il dosaggio degli anticoagulanti dovrà essere aggiustato di conseguenza.

Sulfaniluree (substrati del CYP2C9): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, il voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici delle sulfaniluree (per es. tolbutamide, glipizide e gliburide) e pertanto può causare ipoglicemia. In caso di somministrazione concomitante si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia.

Statine (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è stato osservato che voriconazolo inibisce il metabolismo di lovastatina *in vitro* (microsomi epatici umani). Pertanto, è probabile che voriconazolo possa aumentare i livelli plasmatici delle statine metabolizzate dal CYP3A4. Si raccomanda di prendere in considerazione un aggiustamento della dose delle statine in caso di somministrazione concomitante con voriconazolo. L'aumento dei livelli delle statine è stato associato a rhabdomiolisi.

Benzodiazepine (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è stato osservato che voriconazolo inibisce il metabolismo di midazolam *in vitro* (microsomi epatici umani). Pertanto, è probabile che voriconazolo possa aumentare i livelli plasmatici delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 (midazolam e triazolam) e causare un effetto sedativo prolungato. Si raccomanda un aggiustamento della dose delle benzodiazepine in caso di somministrazione concomitante.

Vinca alcaloidi (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici dei vinca alcaloidi (per es. vincristina e vinblastina) e può causare nefrotossicità.

Prednisolone (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} di prednisolone (60 mg in dose singola) rispettivamente dell'11 % e 34 %. Non è raccomandato un aggiustamento di dosaggio.

Digossina (Trasporto mediato dalla glicoproteina-P): Voriconazolo non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di digossina (0,25 mg una volta al giorno).

Acido micofenolico (substrato della UDP-glucuronil transferasi): Il voriconazolo non ha modificato la C_{max} e AUC_{τ} dell'acido micofenolico (1 g in dose singola).

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (substrati del CYP2C9): Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e la AUC di ibuprofene (400 mg in singola dose) del 20% e del 100% rispettivamente. Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e la AUC di diclofenac (50 mg in singola dose) del 114% e del 78% rispettivamente. Si raccomanda un monitoraggio frequente degli eventi avversi e della tossicità correlati ai FANS. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei FANS.

Interazioni reciproche

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450): L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi.

La fenitoina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente del 49 % e del 69 %. Voriconazolo (400 mg due volte al giorno, vedere paragrafo 4.2) ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} della fenitoina (300 mg una volta al giorno) del 67 % e dell'81 % rispettivamente. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina in caso di somministrazione concomitante con voriconazolo.

La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa o da 200 mg a 400 mg due volte al giorno per via orale (100 mg-200 mg due volte al giorno per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).

Rifabutina (induttore del CYP450): L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superano i rischi.

La rifabutina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} del voriconazolo (200 mg due volte al giorno) rispettivamente del 69 % e 78 %. Durante la somministrazione concomitante con rifabutina, la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo (350 mg due volte al giorno) sono aumentate rispettivamente del 96 % e 68 %, rispetto ai valori raggiunti quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. Durante la somministrazione di dosi di voriconazolo di 400 mg due volte al giorno la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo sono aumentate rispettivamente del 104 % e 87 %, rispetto ai valori raggiunti quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. Voriconazolo alla dose di 400 mg due volte al giorno ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} della rifabutina rispettivamente del 195 % e 331 %.

Se la somministrazione concomitante di rifabutina e voriconazolo è giustificata allora la dose di mantenimento di voriconazolo può essere aumentata a 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa o da 200 mg a 350 mg due volte al giorno per via orale (100 mg-200 mg per via orale due volte al giorno in pazienti di peso inferiore ai 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 degli eventi avversi causati dalla rifabutina (per es. uveite).

Omeprazolo (Inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4): L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento della C_{max} e AUC_{τ} del voriconazolo rispettivamente del 15 % e 41 %. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio di voriconazolo.

Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e AUC_{τ} di omeprazolo del 116 % e 280 % rispettivamente. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.

Anche il metabolismo di altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, può essere inibito dal voriconazolo.

Contraccettivi orali: La somministrazione concomitante di voriconazolo e di un contraccettivo orale (1 mg di noretisterone e 0,035 mg di etinilestradiolo; una volta al giorno) in donne sane ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} dell'etinilestradiolo (rispettivamente 36% e 61%) e del noretisterone (rispettivamente 15% e 53%).

La C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo sono aumentate rispettivamente del 14% e del 46%. E' prevedibile che i livelli di voriconazolo ritornino ai livelli normali standard nella settimana in cui non viene assunta la pillola. Poiché il rapporto tra noretisterone ed etinilestradiolo si è mantenuto simile durante l'interazione con voriconazolo, la loro attività contraccettiva probabilmente non verrà modificata. Sebbene nel corso dello studio clinico di interazione non sia stato osservato un aumento di incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento ormonale, livelli più elevati di estrogeni e progestinici possono notoriamente causare nausea e disturbi mestruali.

Non sono stati studiati i contraccettivi orali contenenti dosi diverse da 1 mg di noretisterone e 0,035 mg di etinilestradiolo.

Agenti antiretrovirali

Indinavir (inibitore e substrato del CYP3A4): L'indinavir (800 mg tre volte al giorno) non ha avuto effetti significativi su C_{max} , C_{min} e AUC_{τ} di voriconazolo. Voriconazolo non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} dell'indinavir (800 mg tre volte al giorno).

Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (inibitori del CYP3A4): Gli studi *in vitro* suggeriscono che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV (per es. saquinavir, amprenavir e nelfinavir). Gli studi *in vitro* dimostrano inoltre che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli inibitori delle proteasi dell'HIV. Tuttavia solo sulla base degli studi *in vitro* non è possibile prevedere nell'uomo i risultati della combinazione di voriconazolo con altri inibitori delle proteasi dell'HIV. Durante la somministrazione concomitante di voriconazolo e inibitori delle proteasi dell'HIV i pazienti dovranno essere attentamente monitorati al fine di rilevare eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o perdita di efficacia.

Efavirenz (inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico) (induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): Dosi standard di voriconazolo e di efavirenz non devono essere somministrate insieme. Efavirenz allo *steady-state* (400 mg una volta al giorno per via orale) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo allo *steady-state* in soggetti sani di circa il 61 % e 77 % rispettivamente. Nello stesso studio, in soggetti sani voriconazolo allo *steady-state* ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} di efavirenz allo *steady-state* in media del 38 % e 44 % rispettivamente. In uno studio condotto in soggetti sani, la somministrazione di una dose di voriconazolo 300 mg due volte al giorno insieme a bassi dosaggi di efavirenz (300 mg una volta al giorno) non ha determinato un'esposizione sufficiente al voriconazolo.

A seguito di somministrazione concomitante di voriconazolo 400 mg due volte al giorno ed efavirenz 300 mg una volta al giorno per via orale in soggetti sani, il valore della AUC_{τ} di voriconazolo si è ridotto del 7 % e la C_{max} è aumentata del 23 %, rispetto a quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. (La AUC_{τ} di efavirenz è aumentata del 17 % e la C_{max} è risultata equivalente rispetto a quando efavirenz è stato somministrato da solo alla dose di 600 mg una volta al giorno). Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative.

Quando voriconazolo viene somministrato insieme ad efavirenz, la dose di mantenimento di voriconazolo deve essere aumentata a 400 mg due volte al giorno e la dose di efavirenz deve essere ridotta del 50 %, quindi a 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, efavirenz deve essere impiegato somministrando la dose iniziale.

Inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosidico (NNRTI) (substrati del CYP3A4, inibitori o induttori del CYP450): Gli studi *in vitro* dimostrano che il metabolismo del voriconazolo può essere inibito dalla delavirdina. Sebbene tale interazione non sia stata studiata, il metabolismo del voriconazolo può essere indotto da nevirapina. Uno studio *in vivo* ha mostrato che voriconazolo inibisce il metabolismo di efavirenz. Voriconazolo può inibire anche il metabolismo degli NNRTI, oltre a quello di efavirenz. I pazienti dovranno essere attentamente monitorati durante la somministrazione concomitante di voriconazolo e NNRTI al fine di rilevare eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o perdita di efficacia.

Quando voriconazolo viene somministrato insieme ad efavirenz sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

VFEND 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 VFEND.

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

VFEND può alterare 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

Il profilo di sicurezza di voriconazolo si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (1655 pazienti arruolati in studi terapeutici). Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti HIV con candidiasi esofagea e infezioni micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani. Cinquecentosessantuno pazienti sono stati sottoposti al trattamento con voriconazolo per oltre 12 settimane e 136 di questi sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, nella tabella sottostante sono elencati tutti gli eventi avversi che possono avere una relazione di causalità e sono suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza (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 $< 1/1.000$ e molto raro $< 1/10.000$). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente. Gli eventi avversi riportati più comunemente sono stati disturbi della vista, piressia, rash, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico e dolore addominale. Gli eventi avversi sono stati 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.

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

| Classificazione sistemica organica | Reazioni avverse da farmaco |
|--|--|
| Infezioni ed infestazioni | |
| Comune | Gastroenterite, malattia simil-influenzale |
| Rare | Colite pseudo membranosa. |
| Disturbi del sistema emolinfopoietico | |
| Comune | Pancitopenia, mielosoppressione, leucopenia, trombocitopenia, anemia, porpora. |
| Non comuni | Coagulazione intravasale disseminata, agranulocitosi, linfadenopatia, eosinofilia. |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Comune | Sinusite |
| Non comune | Reazione anafilattoide, ipersensibilità, |
| Patologie endocrine | |
| Non comune | Insufficienza surrenalica |
| Raro | Ipertiroidismo, ipotiroidismo |

| | |
|--|---|
| | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Comune | Ipoglicemia, ipokaliemia |
| | |
| Disturbi psichiatrici | |
| Comune | Depressione, allucinazioni, ansia |
| Raro | Insomnia |
| | |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Molto comune | Cefalea |
| Comune | Capogiri, stato confusionale, tremori, agitazione, parestesia |
| Non comune | Edema cerebrale, atassia, diplopia, vertigini, ipoestesia |
| Raro | Convulsioni, encefalopatia, sindrome di Guillain-Barre, sintomi extrapiramidali, neuropatia periferica |
| | |
| Patologie dell'occhio | |
| Molto comune | Disturbi della vista (inclusi offuscamento della vista (vedere paragrafo 4.4.), cromatopsia e fotofobia) |
| Non comune | Papilledema (vedere paragrafo 4.4.), disturbo del nervo ottico (inclusa neurite ottica, vedere paragrafo 4.4.), nistagmo, sclerite, blefarite |
| Raro | Atrofia ottica, emorragia della retina, crisi oculogiriche, opacità della cornea |
| | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Raro | Ipoacusia, tinnito |
| | |
| Patologie cardiache | |
| Molto comune | Edema periferico |
| Non comune | Fibrillazione ventricolare, aritmia ventricolare, sincope, aritmia sopraventricolare, tachicardia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia |
| Raro | Torsione di punta, tachicardia ventricolare, blocco totale atrioventricolare, blocco di branca, ritmo nodale |
| | |
| Patologie vascolari | |
| Comune | Tromboflebite, ipotensione, flebite |
| Raro | Linfangite |
| | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| | |
| Comune | Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare, distress respiratorio, dolore al torace |
| | |

| Patologie gastrointestinali | |
|---|---|
| Molto comune | Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, |
| Non comune | Pancreatite, peritonite, duodenite, gengivite, glossite, edema della lingua, dispepsia, stipsi |
| Raro | Disgeusia |
| | |
| Patologie epatobiliari | |
| Comune | Ittero, ittero colestatico |
| Non comune | Insufficienza epatica, epatite, epatomegalia, colecistite, colelitiasi |
| Raro | Coma epatico |
| | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Molto comune | Rash |
| Comune | Dermatite esfoliativa, edema del viso, fotosensibilità, rash maculopapulare, rash maculare, rash papulare, cheilite, prurito, alopecia, eritema |
| Non comune | Sindrome di Stevens-Johnson, edema angioneurotico, dermatite allergica, orticaria, ipersensibilità da farmaco, psoriasi |
| Raro | Epidermolisi necrotica, eritema multiforme, lupus eritematoso discoide, pseudoporfiria |
| | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Comune | Dolore alla schiena |
| Non comune | Artrite |
| Raro | Ipertonia |
| | |
| Patologie renali e urinarie | |
| Comune | Insufficienza renale acuta, ematuria |
| Non comune | Proteinuria, nefrite |
| Raro | Necrosi tubulare renale |
| | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Molto comune | Piressia |
| Comune | Reazione / infiammazione nel sito di iniezione, brividi, astenia |
| | |
| Esami diagnostici | |
| Comune | Aumento degli indici di funzionalità epatica (inclusi ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, GGT, LDH, bilirubina), aumento della creatininemia |
| Non comune | Allungamento dell'intervallo QT corretto all'elettrocardiogramma, aumento dell'azotemia, ipercolesterolemia |

Disturbi della vista: Negli studi clinici i disturbi della vista correlati al trattamento con voriconazolo sono stati molto comuni. In questi studi clinici, con un trattamento sia a breve termine sia a lungo termine, circa il 30 % dei soggetti ha riportato alterazione/aumento della percezione visiva, offuscamento della vista, alterata percezione dei colori o fotofobia. Questi disturbi della vista sono stati transitori e completamente reversibili e la maggior parte si sono risolti spontaneamente nell'arco di 60 minuti, senza che siano stati osservati effetti a lungo termine clinicamente significativi a carico della vista. E' stato osservato che tali effetti si attenuano con il proseguimento del trattamento con voriconazolo. I disturbi della vista sono stati generalmente lievi, solo raramente hanno richiesto la

sospensione del trattamento e non sono stati associati a sequele a lungo termine. I disturbi della vista possono essere associati ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

Reazioni dermatologiche

Le reazioni dermatologiche si sono verificate comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma si è trattato di pazienti che 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 raramente sviluppato gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica ed eritema multiforme durante il trattamento con VFEND.

Se i pazienti sviluppano rash cutaneo dovranno essere attentamente monitorati ed il trattamento con VFEND dovrà essere sospeso qualora le lesioni dovessero peggiorare. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità, in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere anche paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di significative alterazioni delle transaminasi è stata del 13.4% (200/1493) nei soggetti trattati con voriconazolo. 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 del dosaggio, inclusa la sospensione del trattamento.

Il trattamento con voriconazolo è stato raramente associato a casi gravi di epatotossicità in pazienti con altre condizioni di base gravi. Tra questi, ci sono stati alcuni casi di ittero e rari casi di 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 quando è iniziata l'infusione endovenosa (vedere anche paragrafo 4.4).

Uso pediatrico

La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 245 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati con voriconazolo in studi di farmacocinetica (87 pazienti pediatrici) ed in programmi per uso compassionevole (158 pazienti pediatrici). Il profilo degli eventi avversi in questi 245 pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato negli adulti, sebbene i dati post-marketing suggeriscano 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 stati segnalati i seguenti eventi avversi (per i 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.

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 un dosaggio cinque volte superiore alla massima dose raccomandata. Il solo evento avverso che si è verificato è stato 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'eccezione 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 SBEDD dall'organismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: J02A C02
Antimicotici per Uso Sistemico – Derivati triazolici.

Meccanismo d'azione

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. Il suo meccanismo d'azione è rappresentato dall'inibizione della demetilazione del 14 α -sterolo mediata dal citocromo fungino P450, un processo fondamentale nella biosintesi dell'ergosterolo.

Negli studi sugli animali è stata rilevata una correlazione tra i valori delle concentrazioni minime inibenti e l'efficacia nei confronti delle infezioni micotiche sperimentali. Al contrario, negli studi clinici sembra non esserci una correlazione tra i valori delle concentrazioni minime inibenti e l'esito clinico. Inoltre, sembra non esistere una correlazione tra i livelli plasmatici e l'esito clinico. Questo dato è tipico degli antimicotici della classe degli azoli.

Microbiologia

L'efficacia clinica (con risposta parziale o completa, vedere di seguito il paragrafo Esperienza Clinica) 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 (con risposta spesso 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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* e *Trichosporon* spp. incluse le infezioni da *T. beigelii*.

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

I campioni per le colture fungine e per altri importanti test di laboratorio (serologia, 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.

Sono stati identificati ceppi fungini provenienti da isolamento clinico che presentano una ridotta sensibilità a voriconazolo. Tuttavia, le concentrazioni minime inibenti non hanno sempre trovato una corrispondenza nell'insuccesso clinico ed il successo clinico è stato invece osservato in pazienti infetti

da organismi resistenti ad altri azoli. È difficile stabilire la correlazione tra attività *in vitro* ed esito clinico a causa della complessità del quadro clinico dei pazienti inclusi negli studi; i *breakpoint* per voriconazolo non sono stati ancora stabiliti.

Esperienza clinica

Un esito clinico positivo 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 anfotericina 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. 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 voriconazolo a 84 giorni è stata significativamente superiore rispetto a quella rilevata per il farmaco di confronto ed un beneficio clinicamente e statisticamente significativo è stato osservato a favore di voriconazolo sia per l'intervallo di tempo intercorso fino al momento del decesso sia per il tempo intercorso fino alla sospensione del trattamento a causa della tossicità del farmaco.

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

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

Candidemia in pazienti non neutropenici

L'efficacia di voriconazolo rispetto al regime con anfotericina 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 anfotericina 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), è stato definito come risoluzione/miglioramento di tutti i segni e sintomi clinici di infezione con eradicazione di *Candida* dal sangue e dai tessuti 12 settimane dopo il termine del trattamento. I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo il termine del trattamento sono stati considerati come fallimenti. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

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

| <i>Visita prevista</i> | <i>Voriconazolo</i> (N=248) | <i>Amfotericina B →</i> <i>fluconazolo</i> (N=122) |
|---|--------------------------------|--|
| <i>Fine trattamento</i> | 178 (72%) | 88 (72%) |
| <i>2 settimane dopo fine</i> <i>trattamento</i> | 125 (50%) | 62 (51%) |
| <i>6 settimane dopo fine</i> <i>trattamento</i> | 104 (42%) | 55 (45%) |
| <i>12 settimane dopo fine</i> <i>trattamento</i> | 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 29 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 due 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.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, 561 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 12 settimane e 136 di questi hanno assunto il farmaco per oltre 6 mesi.

Esperienza nei pazienti pediatrici

Sessantuno pazienti pediatrici di età compresa tra 9 mesi e 15 anni con infezioni micotiche invasive accertate o probabili sono stati trattati con voriconazolo. Questa popolazione includeva 34 pazienti di età compresa tra 2 e < 12 anni e 20 pazienti tra 12 e 15 anni. La maggior parte (57/61) non aveva risposto a precedenti terapie antimicotiche. Gli studi clinici hanno incluso 5 pazienti di età 12-15 anni, mentre gli altri pazienti hanno ricevuto voriconazolo nell'ambito dei programmi sull'uso compassionevole. Le malattie di base in questi pazienti includevano neoplasie ematologiche ed anemia aplastica (27 pazienti) e malattia granulomatosa cronica (14 pazienti). L'infezione micotica maggiormente trattata è stata l'aspergillosi (43/61; 70 %).

Studi clinici sull'intervallo QT

È stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QT in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi

dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5.1, 4.8 e 8.2 msec per voriconazolo e 7.0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc ≥ 60 msec rispetto al basale. In nessun soggetto è stato rilevato un intervallo potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico superiore alla soglia di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

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

La farmacocinetica di voriconazolo non è lineare a causa della saturazione del suo metabolismo. Per questo motivo, quando si aumentano i dosaggi si osserva un'esposizione al farmaco che non è proporzionale alla dose, ma bensì maggiore. Si calcola che in media un incremento della dose orale da 200 mg due volte al giorno a 300 mg due volte al giorno porti ad un aumento di 2.5 volte nell'esposizione al farmaco (AUC_{τ}). Quando si somministrano le dosi da carico raccomandate per via endovenosa o orale, le concentrazioni plasmatiche prossime allo *steady-state* vengono raggiunte entro le prime 24 ore dalla somministrazione. Se non viene somministrata la dose da carico, l'accumulo si verifica con la somministrazione di dosi multiple due volte al giorno e le concentrazioni *steady-state* di voriconazolo vengono raggiunte entro il 6° giorno nella maggior parte dei soggetti.

Assorbimento

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

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione di voriconazolo allo *steady-state* è pari a 4.6 l/kg, il che suggerisce un'ampia distribuzione nei tessuti. Il legame con le proteine plasmatiche è del 58 %.

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

Metabolismo

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

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

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

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

Escrezione

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

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

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

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.

Le analisi di farmacocinetica-farmacodinamica dei dati ottenuti dagli studi clinici hanno identificato associazioni positive tra le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e sia le alterazioni dei test di funzionalità epatica sia i disturbi della vista.

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 di dosaggio 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 del dosaggio 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 del dosaggio 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 del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Bambini

La dose endovena raccomandata in pazienti pediatriche si basa su un'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica di popolazione ottenuti da 82 pazienti pediatriche immunocompromesse di età compresa tra 2 e < 12 anni valutati in tre studi di farmacocinetica (sono state valutate singole dosi endovena da 3

e 4 mg/kg due volte al giorno, dosi multiple per via endovenosa da 3, 4, 6 e 8 mg/kg due volte al giorno e dosi multiple di sospensione orale da 4 e 6 mg/kg due volte al giorno). La maggior parte dei pazienti ha ricevuto più di una dose con una durata massima del trattamento di 30 giorni.

Un confronto dei dati di farmacocinetica tra le popolazioni di pazienti pediatriche e adulti ha dimostrato che per ottenere esposizioni comparabili a quelle ottenute negli adulti a seguito di dosi di mantenimento per via endovenosa da 4 mg/kg due volte al giorno, nei pazienti pediatriche è necessario somministrare dosi di mantenimento per via endovenosa da 7 mg/kg due volte al giorno. La dose di mantenimento per via endovenosa più elevata nei pazienti pediatriche rispetto agli adulti riflette la maggiore capacità di eliminazione dei pazienti pediatriche a causa di un rapporto maggiore tra massa epatica e peso corporeo. Per ottenere nei pazienti pediatriche esposizioni paragonabili a quelle ottenute negli adulti a seguito di dosi di mantenimento per via endovenosa da 3 mg/kg due volte al giorno, sono necessarie dosi di mantenimento per via endovenosa da 4 mg/kg due volte al giorno.

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione non è giustificata una dose da carico o un aggiustamento del dosaggio in base all'età nei pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 12 anni.

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 le raccomandazioni sulla posologia e sul monitoraggio riportate nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Compromissione epatica

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi sulla riproduzione è stato osservato che voriconazolo è teratogeno nei ratti ed embriotossico nei conigli in presenza di esposizioni sistemiche uguali a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo. Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale effettuato sui ratti con esposizioni di farmaco inferiori a quelle raggiunte nell'uomo con i dosaggi terapeutici, 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.

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 nel 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'eccezione SBECD. È stato dimostrato che un'impurezza presente nell'eccezione SBECD rappresenta un agente mutageno alchilante con evidenze di cancerogenesi nei roditori. 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.

6.2 Incompatibilità

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

Emoderivati e infusione a breve termine di soluzioni concentrate di elettroliti:

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

Nutrizione parenterale totale:

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

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

La compatibilità di VFEND con altri diluenti 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

VFEND polvere per soluzione per infusione endovenosa: 3 anni

VFEND è una polvere liofilizzata sterile per somministrazione singola. Pertanto, dal punto di vista microbiologico, una volta ricostituito, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, è compito di chi ne fa uso verificare i tempi e le condizioni di conservazione e normalmente il prodotto non deve essere conservato per oltre 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Concentrato ricostituito: conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C fino a 24 ore (in frigorifero).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni contenenti 1 flaconcino monouso da 30 ml in vetro trasparente di Tipo I con stopper di gomma e tappi di alluminio dotati di sigilli in plastica.

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 con 19 ml di Acqua per Preparazioni Iniettabili per ottenere un volume estraibile pari a 20 ml di un concentrato trasparente contenente 10 mg/ml di voriconazolo. Non utilizzare il flaconcino di VFEND se la pressione negativa di vuoto interna non aspira il diluente dentro il flaconcino stesso. Si raccomanda di utilizzare una siringa standard da 20 ml (non automatica) in modo da garantire la somministrazione della quantità esatta di Acqua per Preparazioni Iniettabili (19.0 ml). Questo medicinale è solo per somministrazione singola e la soluzione non utilizzata deve essere eliminata; devono essere utilizzate solo le soluzioni trasparenti prive di particelle.

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

Volumi necessari di Concentrato di VFEND da 10 mg/ml

| Peso Corporeo (kg) | Volume del Concentrato di VFEND (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 7 mg/kg (numero di flaconcini) |
| 10 | - | 4,0 ml (1) | - | 7,0 ml (1) |
| 15 | - | 6,0 ml (1) | - | 10,5 ml (1) |
| 20 | - | 8,0 ml (1) | - | 14,0 ml (1) |
| 25 | - | 10,0 ml (1) | - | 17,5 ml (1) |
| 30 | 9,0 ml (1) | 12,0 ml (1) | 18,0 ml (1) | 21,0 ml (2) |
| 35 | 10,5 ml (1) | 14,0 ml (1) | 21,0 ml (2) | 24,5 ml (2) |
| 40 | 12,0 ml (1) | 16,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 28,0 ml (2) |
| 45 | 13,5 ml (1) | 18,0 ml (1) | 27,0 ml (2) | 31,5 ml (2) |
| 50 | 15,0 ml (1) | 20,0 ml (1) | 30,0 ml (2) | 35,0 ml (2) |
| 55 | 16,5 ml (1) | 22,0 ml (2) | 33,0 ml (2) | - |
| 60 | 18,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 36,0 ml (2) | - |
| 65 | 19,5 ml (1) | 26,0 ml (2) | 39,0 ml (2) | - |
| 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 è una polvere sterile liofilizzata in dose singola. Pertanto, da un punto di vista microbiologico è necessario che la soluzione ricostituita venga utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, le condizioni di conservazione prima e dopo apertura della

confezione sono responsabilità del personale sanitario ed il prodotto non deve essere utilizzato dopo 24 ore dall'apertura della confezione conservata alla temperatura di 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

La soluzione ricostituita può essere diluita con:

Cloruro di Sodio 9 mg/ml (0,9 %) per Infusione Endovenosa
Lattato di Ringer per Infusione Endovenosa
Glucosio 5 % e Lattato di Ringer per Infusione Endovenosa
Glucosio 5 % e Cloruro di Sodio 0,45 % per Infusione Endovenosa
Glucosio 5 % per Infusione Endovenosa
Glucosio 5 % in 20mEq di Cloruro di Potassio per Infusione Endovenosa
Cloruro di Sodio 0,45 % per Infusione Endovenosa
Glucosio 5 % e Cloruro di Sodio 0,9 % per Infusione Endovenosa

Non si conosce la compatibilità di voriconazolo con diluenti diversi da quelli sopra descritti o menzionati nel paragrafo 6.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Regno Unito

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

EU/1/02/212/025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VFEND 40 mg/ml polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene 45 g di polvere per sospensione orale corrispondenti a 40 mg/ml di voriconazolo dopo ricostituzione con acqua.

Ogni ml di sospensione orale contiene 40 mg di voriconazolo dopo ricostituzione con acqua (vedere paragrafo 6.6.). Ogni flacone contiene 3 g di voriconazolo.

Eccipienti: ogni ml di sospensione contiene 0,54 g di saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Voriconazolo, è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro ed è indicato 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.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

VFEND polvere per sospensione orale deve essere assunta almeno un'ora prima o due ore dopo i pasti.

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.).

VFEND è disponibile anche in compresse rivestite con film da 50 mg e 200 mg e in polvere per soluzione per infusione da 200 mg.

Uso negli adulti

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

Nella seguente tabella sono riportate informazioni dettagliate sulle raccomandazioni posologiche:

| | Endovena | Sospensione Orale | |
|---|---|--|---|
| | | Pazienti di peso pari a 40 kg ed oltre | Pazienti di peso inferiore ai 40 kg |
| <u>Dose da carico (prime 24 ore)</u> | 6 mg/kg ogni 12 ore (per le prime 24 ore) | 400 mg (10 ml) ogni 12 ore (per le prime 24 ore) | 200 mg (5 ml) ogni 12 ore (per le prime 24 ore) |
| <u>Dose di mantenimento (dopo le prime 24 ore)</u> | 4 mg/kg due volte/die | 200 mg (5 ml) due volte/die | 100 mg (2.5 ml) due volte/die |

Aggiustamento posologico

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

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

La rifabutina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo per via orale viene aumentata da 200 mg a 350 mg due volte al giorno (100 mg o 200 mg per via orale due volte al giorno in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve basarsi sulla risposta clinica e micologica del paziente

Per una terapia a lungo termine superiore a 6 mesi, deve essere fatta un'attenta valutazione del rapporto rischio beneficio. Vedere il paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (Eventi avversi dermatologici) ed il paragrafo 5.1 Proprietà farmacocinetiche (Durata del trattamento).

Uso negli anziani

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

Uso in pazienti con compromissione renale

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

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

Uso in pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con danno epatico acuto, dimostrato da un aumento degli indici di funzionalità epatica (ALAT, ASAT) (si raccomanda tuttavia il monitoraggio continuo degli indici di funzionalità epatica per verificare eventuali ulteriori aumenti).

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

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

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

Uso nei bambini

L'impiego di VFEND nei bambini di età inferiore ai 2 anni non è raccomandato perché i dati di sicurezza e di efficacia non sono sufficienti (vedere anche paragrafi 4.8 e 5.1).

La dose di mantenimento raccomandata nei bambini di età compresa tra 2 e < 12 anni è la seguente:

| | Endovena* | Sospensione Orale** |
|------------------------------------|---|----------------------------|
| <u>Dose da carico</u> | Non è raccomandato l'impiego di una dose di carico orale o endovenosa | |
| <u>Dose di mantenimento</u> | 7 mg/kg due volte/die | 200 mg due volte/die |

* Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 82 pazienti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni

** Basata su un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su 47 pazienti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni

L'impiego del prodotto in pazienti di età compresa tra 2 e < 12 anni con insufficienza epatica o renale non è stato studiato (vedere paragrafo 4.8 e 5.2).

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

Adolescenti (12-16 anni): devono essere trattati con la stessa posologia indicata per gli adulti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

La somministrazione concomitante di VFEND e alti dosaggi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) è controindicata perché ritonavir a questi dosaggi riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in soggetti sani (vedere paragrafo 4.5, per dosaggi inferiori vedere paragrafo 4.4.).

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

La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata perché è probabile che il voriconazolo possa causare un incremento significativo delle concentrazioni di sirolimus (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di voriconazolo con l'erba di S. Giovanni è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Apparato cardiovascolare: Alcuni azoli, incluso voriconazolo, sono stati associati a prolungamento dell'intervallo QT. 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 cardiotoxicità, 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 QT
- Cardiomiopatia, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca
- Bradicardia sinusale
- Aritmia sintomatica pre-esistente
- Assunzione concomitante di farmaci che prolungano l'intervallo QT

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 QT con somministrazione di dosi singole fino a 4 volte superiori la dose giornaliera abituale. Nessun paziente ha riportato un intervallo al di sopra della soglia di 500 msec potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico (vedere paragrafo 5.1).

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

Monitoraggio della funzionalità epatica: 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 perché 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).

La sospensione del trattamento con VFEND dovrà essere presa in considerazione se i segni e i sintomi clinici sono compatibili con un quadro di sviluppo di epatopatia.

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

Eventi avversi a carico della vista: Ci sono state segnalazioni di eventi avversi prolungati a carico della vista, inclusi offuscamento della vista, neurite ottica e papilledema (vedere paragrafo 4.8).

Eventi avversi renali: La presenza di insufficienza renale acuta è stata osservata in pazienti in gravi condizioni in trattamento con VFEND. È probabile che i pazienti in trattamento con voriconazolo vengano trattati contemporaneamente con farmaci 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 Vfend. In questa situazione clinica può essere preso in considerazione il monitoraggio dell'amilasi sierica.

Eventi avversi dermatologici: Durante il trattamento con VFEND i pazienti hanno raramente sviluppato reazioni cutanee esfoliative, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se i pazienti sviluppano un rash dovranno essere attentamente monitorati e se le lesioni dovessero peggiorare la somministrazione di VFEND dovrà essere interrotta.

Inoltre, l'impiego di VFEND è stato associato a reazioni cutanee di fototossicità e pseudoporfiria. Si raccomanda ai pazienti, durante il trattamento con VFEND, di evitare esposizioni intense o prolungate, alla luce diretta del sole e di utilizzare misure di protezione adatte, come vestiario e schermi solari. In pazienti con fototossicità e fattori di rischio supplementari, inclusa l'immunosoppressione, è stato segnalato il carcinoma a cellule squamose della pelle durante la terapia a lungo termine. I medici quindi devono considerare la necessità di limitare l'esposizione a VFEND. Si veda in proposito il paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione) ed il paragrafo .5.1 (Proprietà farmacodinamiche - Durata del trattamento).

Se un paziente sviluppa una lesione cutanea compatibile con un carcinoma a cellule squamose, deve essere considerata la sospensione di VFEND.

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

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).

Rifabutina (induttore 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).

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 degli eventi avversi e degli episodi di tossicità

correlati al metadone, incluso il prolungamento del QTc. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone (vedere paragrafo 4.5).

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4): La riduzione della dose di alfentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. fentanile e 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, in questi casi può essere necessario un periodo più lungo di monitoraggio della respirazione.

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): La somministrazione concomitante di voriconazolo e bassi dosaggi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio-beneficio giustifichi l'uso di voriconazolo (vedere paragrafo 4.5, per dosaggi superiori vedere paragrafo 4.3).

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 quella di efavirenz deve essere ridotta a 300 mg ogni 24 ore (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

VFEND polvere per sospensione orale contiene saccarosio e non deve essere somministrata ai pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, una carenza da saccarosio-isomaltasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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 fino al raggiungimento dello *steady-state*. Questi risultati si applicano anche ad altre popolazioni di pazienti e ad altre vie di somministrazione.

Questo paragrafo concerne gli effetti di altri medicinali su voriconazolo, gli effetti di voriconazolo su altri medicinali e le interazioni reciproche. Le interazioni per i primi due paragrafi vengono presentate nel seguente ordine: associazioni controindicate, associazioni che richiedono un aggiustamento posologico, associazioni che richiedono un attento monitoraggio clinico e/o biologico e infine quelle che non comportano significative interazioni farmacocinetiche ma che possono avere una rilevanza clinica nell'ambito di questo settore terapeutico.

Effetti di altri medicinali su voriconazolo

Voriconazolo viene metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. Gli inibitori o gli induttori di questi isoenzimi possono rispettivamente aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.

Rifampicina (induttore del CYP450): La rifampicina (600 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} (massima concentrazione plasmatica) e la AUC_{τ} (area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo calcolata nell'intervallo tra due dosi) di voriconazolo rispettivamente del 93 % e del 96 %. La somministrazione concomitante di voriconazolo e rifampicina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ritonavir (induttore potente del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): L'effetto della somministrazione concomitante di voriconazolo orale (200 mg al giorno) e alti dosaggi (400 mg) e bassi dosaggi (100 mg) di ritonavir orale è stato studiato in due studi separati condotti in volontari sani. Alti dosaggi di ritonavir (400 mg due volte al giorno) hanno ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo orale allo *steady-state* rispettivamente in media del 66 % e dell'82 %, mentre bassi dosaggi di ritonavir (100 mg due volte al giorno) hanno ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente in media del 24 % e 39 %. La somministrazione di voriconazolo non ha avuto un effetto significativo sulla C_{max} e sulla AUC_{τ} medie di ritonavir nello studio effettuato con alti dosaggi,

sebbene una riduzione minima della C_{max} e della AUC_{τ} di ritonavir, rispettivamente in media del 25 % e 13 %, sia stata osservata nello studio di interazione con bassi dosaggi di ritonavir. In entrambi gli studi di interazione con ritonavir è stato identificato un soggetto che, diversamente dagli altri, ha riportato un aumento dei livelli di voriconazolo. La somministrazione concomitante di voriconazolo e alti dosaggi di ritonavir (400 mg ed oltre, due volte al giorno) è controindicata. La somministrazione concomitante di voriconazolo e bassi dosaggi 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 4.4.).

Carbamazepina e fenobarbital (potenti induttori del CYP450): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, è probabile che la carbamazepina o il fenobarbital riducano significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. La somministrazione concomitante di voriconazolo e carbamazepina e fenobarbital è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Cimetidina (inibitore non specifico del CYP450 con azione di incremento del pH gastrico): La cimetidina (400 mg due volte al giorno) ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente del 18 % e 23 %. Non si raccomanda un aggiustamento della posologia di voriconazolo.

Ranitidina (aumenta il pH gastrico): La ranitidina (150 mg due volte al giorno) non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Antibiotici macrolidi: L'eritromicina (inibitore del CYP3A4; 1 g due volte al giorno) e l'azitromicina (500 mg una volta al giorno) non hanno avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Erba di S. Giovanni (induttore del CYP450; induttore P-gp): In uno studio clinico condotto su volontari sani, l'erba di S. Giovanni ha evidenziato un iniziale effetto inibitore di breve durata, seguito dall'induzione del metabolismo di voriconazolo. Dopo 15 giorni di trattamento con l'erba di S. Giovanni (300 mg tre volte al giorno), l'esposizione plasmatica dopo una singola dose di voriconazolo da 400 mg si è ridotta del 40-60%. Pertanto, l'uso concomitante di voriconazolo con l'erba di S. Giovanni è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Effetti di voriconazolo su altri medicinali

Voriconazolo inibisce l'attività degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4. Pertanto, voriconazolo può determinare un aumento dei livelli plasmatici delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi del CYP450.

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

Terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone e chinidina (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, la somministrazione concomitante di voriconazolo e terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozone o chinidina è controindicata perché l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e rari casi di torsioni di punta (vedere paragrafo 4.3).

Sirolimus (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} del sirolimus (2 mg in dose singola) rispettivamente del 556 % e 1014 %. La somministrazione concomitante di voriconazolo e sirolimus è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Alcaloidi della segale cornuta (substrati del CYP3A4): Sebbene questa interazione non sia stata studiata, è noto che il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche degli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina e diidroergotamina) e può causare ergotismo. La

somministrazione concomitante di voriconazolo ed alcaloidi della segale cornuta è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Ciclosporina (substrato del CYP3A4): In pazienti stabili sottoposti a trapianto di rene, la somministrazione di voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} ed AUC_{τ} della ciclosporina di almeno il 13 % e 70 % rispettivamente. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con ciclosporina, si raccomanda di dimezzare la dose di ciclosporina e di monitorare attentamente i livelli della stessa. L'aumento dei livelli di ciclosporina è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di ciclosporina devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.

Metadone (substrato del CYP3A4): Nei soggetti trattati con una dose di mantenimento di metadone (32-100 mg una volta al giorno) la somministrazione concomitante di voriconazolo per via orale (400 mg due volte al giorno per 1 giorno, seguiti da 200 mg due volte al giorno per quattro giorni) ha determinato un aumento della C_{max} e della AUC_{τ} del R-metadone farmacologicamente attivo rispettivamente del 31% e 47%, mentre la C_{max} e la AUC_{τ} dell'enantiomero-S sono aumentate rispettivamente del 65% e del 103%. Le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo in caso di somministrazione concomitante di metadone sono risultate sovrapponibili ai livelli di voriconazolo (dati storici) riscontrati nei soggetti sani che non assumevano farmaci concomitanti. Quando il metadone viene somministrato insieme al voriconazolo si raccomanda un monitoraggio frequente degli eventi avversi e degli episodi di tossicità correlati al metadone, incluso il prolungamento del QT. Può essere necessaria una riduzione della dose di metadone.

Oppiacei ad azione breve (substrati del CYP3A4): La somministrazione di voriconazolo allo *steady-state* ha aumentato di 6 volte la AUC_{τ} di una dose singola di alfentanile. La riduzione della dose di alfentanile e di altri oppiacei ad azione breve con struttura simile a quella di alfentanile e metabolizzati dal CYP3A4 (per es. fentanile e sufentanile), deve essere presa in considerazione quando questi farmaci vengono somministrati insieme al voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Tacrolimus (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} (area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo valutata fino all'ultima misurazione quantificabile) di tacrolimus (0,1 mg/kg in dose singola) rispettivamente del 117 % e del 221 %. Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in terapia con tacrolimus, si raccomanda di ridurre ad un terzo la dose originale di tacrolimus e di monitorare attentamente i livelli dello stesso. L'aumento dei livelli di tacrolimus è stato associato a nefrotossicità. Quando la somministrazione di voriconazolo viene sospesa, i livelli di tacrolimus devono essere attentamente monitorati e la dose aumentata in base alle necessità del caso.

Anticoagulanti orali:

Warfarin (substrato del CYP2C9): La somministrazione concomitante di voriconazolo (300 mg due volte al giorno) e warfarin (30 mg in dose singola) ha aumentato il tempo massimo di protrombina del 93 %. Quando warfarin e voriconazolo vengono somministrati insieme si raccomanda un attento monitoraggio del tempo di protrombina.

Altri anticoagulanti orali, per es. fenprocumone, acenocumarolo (substrati del CYP2C9, CYP3A4): sebbene questa interazione non sia stata studiata, è noto che il voriconazolo può determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei cumarinici e pertanto può causare un aumento del tempo di protrombina. Se i pazienti in trattamento con preparati cumarinici vengono trattati contemporaneamente con voriconazolo, il tempo di protrombina deve essere monitorato ad intervalli ravvicinati ed il dosaggio degli anticoagulanti dovrà essere aggiustato di conseguenza.

Sulfaniluree (substrati del CYP2C9): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici delle sulfaniluree (per es. tolbutamide, glipizide e gliburide) e pertanto può causare ipoglicemia. In caso di somministrazione concomitante si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia.

Statine (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è stato osservato che voriconazolo inibisce il metabolismo di lovastatina *in vitro* (microsomi epatici umani). Pertanto, è probabile che voriconazolo possa aumentare i livelli plasmatici delle statine metabolizzate dal CYP3A4. Si raccomanda di prendere in considerazione un aggiustamento della dose delle statine in caso di somministrazione concomitante con voriconazolo. L'aumento dei livelli delle statine è stato associato a rhabdomiolisi.

Benzodiazepine (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata clinicamente studiata, è stato osservato che voriconazolo inibisce il metabolismo di midazolam *in vitro* (microsomi epatici umani). Pertanto, è probabile che voriconazolo possa aumentare i livelli plasmatici delle benzodiazepine metabolizzate dal CYP3A4 (midazolam e triazolam) e causare un effetto sedativo prolungato. Si raccomanda un aggiustamento della dose delle benzodiazepine in caso di somministrazione concomitante.

Vinca alcaloidi (substrati del CYP3A4): Sebbene tale interazione non sia stata studiata, voriconazolo può aumentare i livelli plasmatici dei vinca alcaloidi (per es. vincristina e vinblastina) e può causare neurotossicità.

Prednisolone (substrato del CYP3A4): Voriconazolo ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} di prednisolone (60 mg in dose singola) rispettivamente dell'11 % e 34 %. Non è raccomandato un aggiustamento di dosaggio.

Digossina (Trasporto mediato dalla glicoproteina-P): Voriconazolo non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di digossina (0,25 mg una volta al giorno).

Acido micofenolico (substrato della UDP-glucuronil transferasi): Il voriconazolo non ha modificato la C_{max} e AUC_{τ} dell'acido micofenolico (1 g in dose singola).

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (substrati del CYP2C9): Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e la AUC di ibuprofene (400 mg in dose singola) del 20% e del 100% rispettivamente. Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e la AUC di diclofenac (50 mg in dose singola) del 114% e del 78% rispettivamente. Si raccomanda un monitoraggio frequente degli eventi avversi e della tossicità correlati ai FANS. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei FANS.

Interazioni reciproche

Fenitoina (substrato del CYP2C9 e induttore potente del CYP450): L'uso concomitante di voriconazolo e fenitoina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi. La fenitoina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo rispettivamente del 49 % e del 69 %. Voriconazolo (400 mg due volte al giorno, vedere paragrafo 4.2) ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} della fenitoina (300 mg una volta al giorno) del 67 % e dell'81 % rispettivamente. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina in caso di somministrazione concomitante con voriconazolo.

La fenitoina può essere somministrata insieme al voriconazolo se la dose di mantenimento di voriconazolo viene aumentata a 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa o da 200 mg a 400 mg due volte al giorno per via orale (100 mg-200 mg due volte al giorno per via orale in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).

Rifabutina (induttore del CYP450): L'uso concomitante di voriconazolo e rifabutina deve essere evitato a meno che i benefici superino i rischi.

La rifabutina (300 mg una volta al giorno) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo (200 mg due volte al giorno) rispettivamente del 69 % e 78 %. Durante la somministrazione concomitante di rifabutina, la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo (350 mg due volte al giorno) sono aumentate rispettivamente del 96 % e 68 %, rispetto ai valori raggiunti quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. Durante la cosomministrazione con dosi di voriconazolo di 400 mg due volte al giorno la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo sono aumentate

rispettivamente del 104 % e 87 %, rispetto ai valori raggiunti quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. Voriconazolo alla dose di 400 mg due volte al giorno ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} della rifabutina rispettivamente del 195 % e 331 %.

Se la somministrazione concomitante di rifabutina e voriconazolo è giustificata allora la dose di mantenimento di voriconazolo può essere aumentata a 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa o da 200 mg a 350 mg due volte al giorno per via orale (100 mg-200 mg per via orale due volte al giorno in pazienti di peso inferiore ai 40 kg) (vedere paragrafo 4.2). Quando la rifabutina viene somministrata insieme al voriconazolo si raccomanda un attento monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle reazioni avverse causate dalla rifabutina (per es. uveite).

Omeprazolo (Inibitore del CYP2C19; substrato del CYP2C19 e del CYP3A4): L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} del voriconazolo rispettivamente del 15 % e 41 %. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio di voriconazolo.

Voriconazolo ha aumentato la C_{max} e AUC_{τ} di omeprazolo rispettivamente del 116 % e 280 %.

Quando il trattamento con voriconazolo viene avviato in pazienti che sono già in trattamento con omeprazolo, si raccomanda di dimezzare la dose di omeprazolo.

Anche il metabolismo di altri inibitori della pompa protonica, che sono substrati del CYP2C19, può essere inibito dal voriconazolo.

Contraccettivi orali: La somministrazione concomitante di voriconazolo e di un contraccettivo orale (1 mg di noretisterone e 0,035 mg di etinilestradiolo; una volta al giorno) in donne sane ha determinato un aumento di C_{max} e AUC_{τ} dell'etinilestradiolo (rispettivamente 36% e 61%) e del noretisterone (rispettivamente 15% e 53%).

La C_{max} e AUC_{τ} di voriconazolo sono aumentate rispettivamente del 14% e del 46%. E' prevedibile che i livelli di voriconazolo ritornino ai livelli normali standard nella settimana in cui non viene assunta la pillola. Poiché il rapporto tra noretisterone ed etinilestradiolo si è mantenuto simile durante l'interazione con voriconazolo, la loro attività contraccettiva probabilmente non verrà modificata. Sebbene nel corso dello studio clinico di interazione non sia stato osservato un aumento di incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento ormonale, livelli più elevati di estrogeni e progestinici possono notoriamente causare nausea e disturbi mestruali.

Non sono stati studiati i contraccettivi orali contenenti dosi diverse da 1 mg di noretisterone e 0,035 mg di etinilestradiolo.

Agenti antiretrovirali

Indinavir (inibitore e substrato del CYP3A4): Indinavir (800 mg tre volte al giorno) non ha avuto effetti significativi su C_{max} , C_{min} e AUC_{τ} di voriconazolo.

Voriconazolo non ha avuto effetti significativi su C_{max} e AUC_{τ} di indinavir (800 mg tre volte al giorno).

Altri inibitori delle proteasi dell'HIV (inibitori del CYP3A4): Gli studi *in vitro* suggeriscono che voriconazolo può inibire il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV (per es. saquinavir, amprenavir e nelfinavir). Gli studi *in vitro* dimostrano inoltre che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dagli inibitori delle proteasi dell'HIV. Tuttavia solo sulla base degli studi *in vitro* non è possibile prevedere nell'uomo i risultati della combinazione di voriconazolo con altri inibitori delle proteasi dell'HIV. Durante la somministrazione concomitante di voriconazolo e inibitori delle proteasi dell'HIV i pazienti dovranno essere attentamente monitorati al fine di rilevare eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o perdita di efficacia.

Efavirenz (inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico) (induttore del CYP450; inibitore e substrato del CYP3A4): Dosi standard di voriconazolo e di efavirenz non devono essere somministrate insieme. Efavirenz allo *steady-state* (400 mg una volta al giorno per via orale) ha ridotto la C_{max} e la AUC_{τ} di voriconazolo allo *steady-state* in soggetti sani di circa il 61 % e 77 % rispettivamente. Nello stesso studio, in soggetti sani voriconazolo allo *steady-state* ha aumentato la C_{max} e la AUC_{τ} di efavirenz allo *steady-state* in media del 38 % e 44 % rispettivamente. In uno studio condotto in soggetti sani, la somministrazione di una dose di voriconazolo 300 mg due volte al giorno insieme a

bassi dosaggi di efavirenz (300 mg una volta al giorno) non ha determinato un'esposizione sufficiente a voriconazolo.

A seguito di somministrazione concomitante di voriconazolo 400 mg due volte al giorno ed efavirenz 300 mg una volta al giorno per via orale in soggetti sani, il valore della AUC_{τ} di voriconazolo si è ridotto del 7 % e la C_{max} è aumentata del 23 %, rispetto a quando voriconazolo è stato somministrato da solo alla dose di 200 mg due volte al giorno. La AUC_{τ} di efavirenz è aumentata del 17 % e la C_{max} è risultata equivalente rispetto a quando efavirenz è stato somministrato da solo alla dose di 600 mg una volta al giorno. Queste differenze non sono state considerate clinicamente significative.

Quando voriconazolo viene somministrato insieme ad efavirenz, la dose di mantenimento di voriconazolo deve essere aumentata a 400 mg due volte al giorno e la dose di efavirenz deve essere ridotta del 50 %, quindi a 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Quando il trattamento con voriconazolo viene interrotto, efavirenz deve essere impiegato somministrando la dose iniziale.

Inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosidico (NNRTI) (substrati del CYP3A4, inibitori o induttori del CYP450): Gli studi *in vitro* dimostrano che il metabolismo di voriconazolo può essere inibito dalla delavirdina. Sebbene tale interazione non sia stata studiata, il metabolismo di voriconazolo può essere indotto da nevirapina. Uno studio *in vivo* ha mostrato che voriconazolo inibisce il metabolismo di efavirenz. Voriconazolo può inibire anche il metabolismo degli NNRTI, oltre quello di efavirenz. I pazienti dovranno essere attentamente monitorati durante la somministrazione concomitante di voriconazolo e NNRTI al fine di rilevare eventuali episodi di tossicità da farmaco e/o perdita di efficacia. Quando voriconazolo viene somministrato insieme ad efavirenz sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

VFEND 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 VFEND.

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

VFEND può alterare 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

Il profilo di sicurezza di voriconazolo si basa su un database complessivo relativo ad oltre 2000 soggetti (1655 pazienti arruolati in studi terapeutici). Si tratta di una popolazione eterogenea che include pazienti con neoplasie ematologiche, pazienti HIV con candidiasi esofagea e infezioni

micotiche refrattarie, pazienti non neutropenici con candidemia o aspergillosi e volontari sani. Cinquecentosessantuno pazienti sono stati sottoposti al trattamento con voriconazolo per oltre 12 settimane e 136 di questi sono stati trattati con voriconazolo per oltre 6 mesi.

Poiché la maggior parte degli studi sono stati effettuati in aperto, nella tabella sottostante sono elencati tutti gli eventi avversi che possono avere una relazione di causalità e sono suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza (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 $< 1/1.000$ e molto raro $< 1/10.000$). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente. Gli eventi avversi riportati più comunemente sono stati disturbi della vista, piressia, rash, vomito, nausea, diarrea, cefalea, edema periferico e dolore addominale. Gli eventi avversi sono stati 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.

Effetti indesiderati segnalati in soggetti in trattamento con voriconazolo:

| Classificazione sistemica organica | Reazioni avverse da farmaco |
|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | |
| Comune | Gastroenterite, malattia simil-influenzale |
| Rare | Colite pseudo membranosa. |
| Disturbi del sistema emolinfopoietico | |
| Comune | Pancitopenia, mielodepressione, leucopenia, trombocitopenia, anemia, porpora. |
| Non comuni | Coagulazione intravasale disseminata, agranulocitosi, linfadenopatia, eosinofilia. |
| Disturbi del sistema immunitario | |
| Comune | Sinusite |
| Non comune | Reazione anafilattoide, ipersensibilità, |
| Patologie endocrine | |
| Non comune | Insufficienza surrenalica |
| Raro | Ipertiroidismo, ipotiroidismo |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | |
| Comune | Ipoglicemia, ipokaliemia |
| Disturbi psichiatrici | |
| Comune | Depressione, allucinazioni, ansia |
| Raro | Insonnia |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Molto comune | Cefalea |
| Comune | Capogiri, stato confusionale, tremori, agitazione, parestesia |
| Non comune | Edema cerebrale, atassia, diplopia, vertigini, ipoestesia |
| Raro | Convulsioni, encefalopatia, sindrome di Guillain-Barre, sintomi extrapiramidali, neuropatia periferica |
| Patologie dell'occhio | |
| Molto comune | Disturbi della vista (inclusi offuscamento della vista (vedere paragrafo 4.4.), cromatopsia e fotofobia) |
| Non comune | Papilledema (vedere paragrafo 4.4.), disturbo del nervo ottico (inclusa neurite ottica, vedere paragrafo 4.4.), nistagmo, sclerite, blefarite |

| | |
|--|---|
| Raro | Atrofia ottica, emorragia della retina, crisi oculogiriche, opacità della cornea |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | |
| Raro | Ipoacusia, tinnito |
| Patologie cardiache | |
| Molto comune | Edema periferico |
| Non comune | Fibrillazione ventricolare, aritmia ventricolare, sincope, aritmia sopraventricolare, tachicardia sopraventricolare, tachicardia, bradicardia |
| Raro | Torsione di punta, tachicardia ventricolare, blocco totale atrioventricolare, blocco di branca, ritmo nodale |
| Patologie vascolari | |
| Comune | Tromboflebite, ipotensione, flebite |
| Raro | Linfangite |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Comune | Sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare, distress respiratorio, dolore al torace |
| Patologie gastrointestinali | |
| Molto comune | Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, |
| Non comune | Pancreatite, peritonite, duodenite, gengivite, glossite, edema della lingua, dispepsia, stipsi |
| Raro | Disgeusia |
| Patologie epatobiliari | |
| Comune | Ittero, ittero colestatico |
| Non comune | Insufficienza epatica, epatite, epatomegalia, colecistite, colelitiasi |
| Raro | Coma epatico |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Molto comune | Rash |
| Comune | Dermatite esfoliativa, edema del viso, fotosensibilità, rash maculopapulare, rash maculare, rash papulare, cheilite, prurito, alopecia, eritema |
| Non comune | Sindrome di Stevens-Johnson, edema angioneurotico, dermatite allergica, orticaria, ipersensibilità da farmaco, psoriasi |
| Raro | Epidermolisi necrotica, eritema multiforme, lupus eritematoso discoide, pseudoporfiria |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Comune | Dolore alla schiena |
| Non comune | Artrite |
| Raro | Ipertonia |
| Patologie renali e urinarie | |
| Comune | Insufficienza renale acuta, ematuria |
| Non comune | Proteinuria, nefrite |
| Raro | Necrosi tubulare renale |

| | |
|---|--|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Molto comune | Piressia |
| Comune | Reazione / infiammazione nel sito di iniezione, brividi, astenia |
| Esami diagnostici | |
| Comune | Aumento degli indici di funzionalità epatica (inclusi ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, GGT, LDH, bilirubina), aumento della creatinemia |
| Non comune | Allungamento dell'intervallo QT corretto all'elettrocardiogramma, aumento dell'azotemia, ipercolesterolemia |

Alterazione del gusto

L'analisi combinata dei dati di tre studi di bioequivalenza condotti con la polvere per sospensione orale ha evidenziato che l'alterazione del gusto correlata al trattamento si è verificata in 12 soggetti (14 %).

Disturbi della vista: Negli studi clinici i disturbi della vista correlati al trattamento con voriconazolo sono stati molto comuni. In questi studi clinici, con un trattamento sia a breve termine sia a lungo termine, circa il 30 % dei soggetti ha riportato alterazione/aumento della percezione visiva, offuscamento della vista, alterata percezione dei colori o fotofobia. Questi disturbi della vista sono stati transitori e completamente reversibili e la maggior parte si sono risolti spontaneamente nell'arco di 60 minuti, senza che siano stati osservati effetti a lungo termine clinicamente significativi a carico della vista. E' stato osservato che tali effetti si attenuano con il proseguimento del trattamento con voriconazolo. I disturbi della vista sono stati generalmente lievi, solo raramente hanno richiesto la sospensione del trattamento e non sono stati associati a sequele a lungo termine. I disturbi della vista possono essere associati ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche e/o delle dosi.

Il meccanismo d'azione non è noto, sebbene il sito d'azione sia probabilmente localizzato all'interno della retina. In uno studio effettuato 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.

Reazioni dermatologiche

Le reazioni dermatologiche si sono verificate comunemente nei pazienti trattati con voriconazolo negli studi clinici, ma questi pazienti presentavano gravi malattie di base ed assumevano contemporaneamente altri farmaci. La maggior parte dei casi di rash cutaneo sono stati di intensità lieve-moderata. I pazienti hanno raramente sviluppato gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi necrotica ed eritema multiforme durante il trattamento con VFEND.

Se i pazienti sviluppano rash cutaneo dovranno essere attentamente monitorati ed il trattamento con VFEND dovrà essere sospeso qualora le lesioni dovessero peggiorare. Sono state segnalate reazioni di fotosensibilità, in particolare nel corso di trattamenti a lungo termine (vedere anche paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Nel programma clinico con voriconazolo l'incidenza complessiva di significative alterazioni delle transaminasi è stata del 13.4 % (200/1493) nei soggetti trattati con voriconazolo. 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 del dosaggio, inclusa la sospensione del trattamento.

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

Uso pediatrico

La sicurezza di voriconazolo è stata studiata in 245 pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati con voriconazolo in studi di farmacocinetica (87 pazienti pediatriche) ed in programmi per uso compassionevole (158 pazienti pediatriche). Il profilo degli eventi avversi in questi 245 pazienti pediatriche è risultato simile a quello osservato negli adulti, sebbene i dati post-marketing suggeriscano 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 stati segnalati i seguenti eventi avversi (per i quali non può essere esclusa una correlazione con voriconazolo): reazioni di fotosensibilità (1), aritmie (1), pancreatite (1), aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (1), aumento degli enzimi epatici (1), rash (1) e papilledema (1).

Durante la fase di commercializzazione del prodotto sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti pediatriche.

4.9 Sovradosaggio

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

Non si conosce l'antidoto per voriconazolo.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: J02A C03.

Antimicotici per Uso Sistemico – Derivati triazolici

Meccanismo d'azione

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. Il suo meccanismo d'azione è rappresentato dall'inibizione della demetilazione del 14 α -sterolo mediata dal citocromo fungino P450, un processo fondamentale nella biosintesi dell'ergosterolo.

Negli studi sugli animali è stata rilevata una correlazione tra i valori delle concentrazioni minime inibenti e l'efficacia nei confronti delle infezioni micotiche sperimentali. Al contrario, negli studi clinici sembra non esserci una correlazione tra i valori delle concentrazioni minime inibenti e l'esito clinico. Inoltre, sembra non esistere una correlazione tra i livelli plasmatici e l'esito clinico. Questo dato è tipico degli antimicotici della classe degli azoli.

Microbiologia

L'efficacia clinica (con risposta parziale o completa, vedere di seguito il paragrafo Esperienza Clinica) 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. parapsisolis* 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 (con risposta spesso 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 dei ceppi batterici isolati è stata osservata per *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *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.

I campioni per le colture fungine e per altri importanti test di laboratorio (serologia, 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.

Sono stati identificati ceppi fungini provenienti da isolamento clinico che presentano una ridotta sensibilità al voriconazolo. Tuttavia, le concentrazioni minime inibenti non hanno sempre trovato una corrispondenza nell'insuccesso clinico ed il successo clinico è stato invece osservato in pazienti infetti da organismi resistenti ad altri azoli. E' difficile stabilire la correlazione tra attività *in vitro* ed esito clinico a causa della complessità del quadro clinico dei pazienti inclusi negli studi; i *breakpoint* per voriconazolo non sono stati ancora stabiliti.

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

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

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

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), è stato definito come risoluzione/miglioramento di tutti i segni e sintomi clinici di infezione con eradicazione di *Candida* dal sangue e dai tessuti 12 settimane dopo il termine del trattamento. I pazienti che non sono stati valutati 12 settimane dopo il termine del trattamento sono stati considerati come fallimenti. In questa analisi, il successo clinico è stato riscontrato nel 41% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento.

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

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

E' 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 due 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.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, 561 pazienti sono stati trattati con voriconazolo per oltre 12 settimane e 136 di questi hanno assunto il farmaco per oltre 6 mesi.

Esperienza nei pazienti pediatrici

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

La maggior parte (57/61) non aveva risposto a precedenti terapie antimicotiche. Gli studi terapeutici hanno incluso 5 pazienti di età 12-15 anni, mentre gli altri pazienti hanno ricevuto voriconazolo nell'ambito dei programmi sull'uso compassionevole. Le malattie di base in questi pazienti includevano neoplasie ematologiche ed anemia aplastica (27 pazienti) e malattia granulomatosa cronica (14 pazienti). L'infezione micotica maggiormente trattata è stata l'aspergillosi (43/61; 70 %).

Studi clinici sull'intervallo QT

E' stato effettuato uno studio randomizzato, in crossover, in dose singola verso placebo per valutare l'effetto sull'intervallo QT in volontari sani trattati con ketoconazolo e con tre dosi di voriconazolo somministrato per via orale. Rispetto al basale, il valore medio degli incrementi massimi dell'intervallo QTc aggiustati per il placebo dopo somministrazione di 800, 1200 e 1600 mg di voriconazolo è stato rispettivamente pari a 5.1, 4.8 e 8.2 msec per voriconazolo e 7.0 msec per ketoconazolo 800 mg. Nessun soggetto in nessun gruppo ha riportato un incremento dell'intervallo QTc \geq 60 msec rispetto al basale. In nessun soggetto è stato rilevato un intervallo potenzialmente rilevante da un punto di vista clinico superiore alla soglia di 500 msec.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche farmacocinetiche generali

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

La farmacocinetica di voriconazolo non è lineare a causa della saturazione del suo metabolismo. Per questo motivo, quando si aumentano i dosaggi 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). 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. E' stata stimata una biodisponibilità assoluta di voriconazolo dopo somministrazione orale pari al 96 %. E' stata stabilita la bioequivalenza tra le compresse da 200 mg e la sospensione orale 40 mg/ml quando somministrata alla dose di 200 mg.

Quando si somministrano dosi multiple di voriconazolo sospensione orale insieme ad un pasto ricco di grassi la C_{max} e la AUC_{τ} si riducono rispettivamente del 58 % e del 37 %.

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.

Metabolismo

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

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

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

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

Escrezione

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

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

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

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.

Le analisi di farmacocinetica-farmacodinamica dei dati ottenuti dagli studi clinici hanno identificato associazioni positive tra le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo e sia le alterazioni dei test di funzionalità epatica sia i disturbi della vista.

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 di dosaggio 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 del dosaggio 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 del dosaggio 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 del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti pediatrici

La dose orale raccomandata in età pediatrica si basa su un'analisi dei dati di farmacocinetica di popolazione ottenuti da 47 pazienti pediatrici immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 12 anni valutati in uno studio di farmacocinetica effettuato con dosi multiple di sospensione orale da 4 e 6 mg/kg due volte al giorno. Un confronto dei dati di farmacocinetica nelle popolazioni di pazienti pediatrici e adulti ha dimostrato che per ottenere esposizioni comparabili a quelle ottenute negli adulti a seguito di una dose di mantenimento di 200 mg due volte al giorno, nei pazienti pediatrici è necessario somministrare 200 mg di sospensione orale due volte al giorno, indipendentemente dal peso corporeo del paziente. Nei pazienti pediatrici si osserva la tendenza generale ad una bassa biodisponibilità con pesi corporei più bassi ed un'elevata biodisponibilità con pesi corporei maggiori (in una misura che si avvicina a quella osservata negli adulti). Sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione non è giustificato un aggiustamento del dosaggio in base all'età o al peso dei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni trattati al regime posologico da 200 mg due volte/die di sospensione orale. Non è indicato l'impiego di una dose da carico in pazienti pediatrici. 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.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

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

soggetti con normale funzionalità epatica trattati con 200 mg due volte al giorno. Non sono disponibili i dati di farmacocinetica per i pazienti con grave cirrosi epatica (Child-Pugh C). Vedere le raccomandazioni sulla posologia e sul monitoraggio riportate nei paragrafi 4.2 e 4.4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi sulla riproduzione è stato osservato che il voriconazolo è teratogeno nei ratti ed embriotossico nei conigli in presenza di esposizioni sistemiche uguali a quelle raggiunte con le dosi terapeutiche impiegate nell'uomo. Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale effettuato sui ratti con esposizioni di farmaco inferiori a quelle raggiunte nell'uomo con i dosaggi terapeutici, 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Silice colloidale
Titanio diossido (E171)
Gomma xantana
Sodio citrato
Sodio benzoato (E211)
Acido citrico
Aroma naturale di arancio (contenente olio di arancio, maltodestrina e tocoferolo)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere mischiato con altri medicinali ad eccezione di quelli riportati nella paragrafo 6.6. La sospensione non deve essere ulteriormente diluita con acqua o con altri liquidi.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità della polvere per sospensione orale è 2 anni.
Il periodo di validità della sospensione ricostituita è 14 giorni.
Sospensione ricostituita: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C, non refrigerare o congelare.

6.4 Particolari precauzioni per la conservazione

Polvere per sospensione orale: conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero) prima della ricostituzione.
Per le condizioni di conservazione della sospensione ricostituita vedere paragrafo 6.3.
Tenere il contenitore ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flacone da 100 ml di polietilene ad alta densità (HDPE) (con chiusura a prova di bambino in polipropilene) contiene 45 g di polvere per sospensione orale. Dopo ricostituzione, il volume della sospensione è pari a 75 ml, corrispondente ad un volume utilizzabile di 70 ml. Sono inoltre disponibili un dosatore graduato (graduato per indicare 23 ml), una siringa per uso orale da 5 ml ed un adattatore per il flacone. Contenuto della confezione: 1 flacone.

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 sospensione non utilizzata deve essere eliminata 14 giorni dopo la ricostituzione.

Istruzioni per la ricostituzione:

1. Scuotere il flacone per rendere completamente disponibile la polvere.
2. 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.
3. Agitare con energia il flacone chiuso per circa 1 minuto.
4. Rimuovere il tappo a prova di bambino. Premere l'adattatore del flacone nel collo del flacone stesso.
5. Rimettere il tappo.
6. Trascrivere sull'etichetta del flacone la data di scadenza della sospensione ricostituita (il periodo di validità della sospensione ricostituita è di 14 giorni).

Istruzioni per l'uso:

Agitare il flacone chiuso contenente la sospensione ricostituita per circa 10 secondi ogni volta prima dell'uso.

Dopo ricostituzione, la sospensione orale di VFEND deve essere somministrata solo avvalendosi della siringa per uso orale contenuta in ogni confezione. Per informazioni più dettagliate sulle modalità d'impiego si rimanda al foglio illustrativo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Regno Unito

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

EU/1/02/212/026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 marzo 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 21 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Comprese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35
D-89257 Illertissen
Germania

Polvere per soluzione per infusione endovenosa e polvere per sospensione orale

Pfizer PGM
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Francia

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuerà a presentare i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) su base annuale, se non diversamente stabilito dal CHMP.

ALLEGATO III
FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

VFEND 50 mg compresse rivestite con film **VFEND 200 mg compresse rivestite con film** Voriconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è VFEND e a che cosa serve
2. Prima di prendere VFEND
3. Come utilizzare VFEND
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VFEND
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VFEND E A CHE COSA SERVE

VFEND appartiene ad un gruppo di medicinali denominati antimicotici triazolici. Questi medicinali vengono utilizzati per trattare una vasta gamma di infezioni fungine. VFEND agisce interrompendo la crescita o uccidendo i funghi causa di infezioni.

Quali infezioni micotiche vengono trattate con VFEND?

VFEND viene utilizzato per il trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*, e infezioni da *Candida* resistenti al fluconazolo e per il trattamento della candidemia in pazienti con normale conta dei globuli bianchi.

Questo prodotto deve essere utilizzato solo sotto controllo medico. VFEND viene utilizzato principalmente in pazienti gravi.

2. PRIMA DI PRENDERE VFEND

Non prenda VFEND:

- in caso di ipersensibilità (allergia) al voriconazolo o ad uno degli eccipienti di VFEND.

È molto importante che informi il medico o il farmacista se sta assumendo o se ha assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione. Alcuni medicinali possono modificare l'attività di VFEND oppure VFEND può modificare l'attività di questi medicinali.

Un elenco dei medicinali che possono modificare l'attività di VFEND è riportato nel paragrafo "Assunzione di altri medicinali con VFEND". Tuttavia, i medicinali inclusi nell'elenco qui di seguito riportato non devono essere utilizzati durante il trattamento con VFEND:

- 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)
- Rifampicina (per il trattamento della tubercolosi)
- Carbamazepina (per il trattamento delle convulsioni)
- Fenobarbital (per l'insonnia grave e le convulsioni)
- Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina, diidroergotamina; per l'emicrania)
- Sirolimus (per i pazienti sottoposti a trapianto)
- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 400 mg ed oltre, due volte al giorno
- Erba di S. Giovanni (iperico - integratore a base di piante medicinali)

Faccia particolare attenzione con VFEND:

- Ad evitare l'esposizione al sole e alla luce solare durante il trattamento. E' importante coprire le zone di pelle esposte al sole ed usare protezione solare poiché può verificarsi un'aumentata sensibilità della pelle ai raggi UV del sole.
- Se 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 QT lungo".

Assunzione di altri medicinali con VFEND:

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o se ha assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

Alcuni medicinali, quando assunti contemporaneamente a VFEND, possono modificare l'attività di VFEND oppure VFEND può modificare l'attività di questi medicinali.

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali perché VFEND non deve essere somministrato se sta assumendo uno di questi medicinali (vedere anche il paragrafo 2 "Non prenda VFEND"):

- Terfenadina (per le allergie)
- Astemizolo (per le allergie)
- Carbamazepina (per il trattamento delle convulsioni)
- Cisapride (per i problemi di stomaco)
- Pimozide (per il trattamento delle malattie mentali)
- Chinidina (per l'irregolarità del battito cardiaco)
- Rifampicina (per il trattamento della tubercolosi)
- Fenobarbital (per l'insonnia grave e le convulsioni)
- Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina, diidroergotamina; per l'emicrania)
- Sirolimus (per i pazienti sottoposti a trapianto)
- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 400 mg ed oltre, due volte al giorno
- Erba di S. Giovanni (iperico - integratore a base di piante medicinali)

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

- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 100 mg due volte al giorno

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

- Rifabutina (per il trattamento della tubercolosi)
- Fenitoina (per il trattamento dell'epilessia)

Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali perché potrebbero essere necessari una modifica della dose o un monitoraggio della dose per verificare se questi medicinali e/o VFEND 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 VFEND durante il trattamento con contraccettivi orali, possono presentarsi effetti indesiderati come nausea e disturbi mestruali)
- Vinca alcaloidi (per es. vincristina e vinblastina) (per il trattamento del cancro)
- 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)
- Metadone (per il trattamento della dipendenza da eroina)
- Efavirenz (per il trattamento dell'AIDS) (alcune dosi di efavirenz NON possono essere assunte insieme a VFEND)
- Alfentanile ed altri oppiacei ad azione breve come fentanile e sufentanile (antidolorifici impiegati per le tecniche chirurgiche)
- Farmaci Antinfiammatori Non steroidei (ad es. ibuprofene, diclofenac) (utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione)

Prima di iniziare il trattamento con VFEND, informi il medico 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 VFEND più bassa. Il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato durante il trattamento con VFEND effettuando esami del sangue.
- È già in trattamento con fenitoina (utilizzata per il trattamento dell'epilessia). Le concentrazioni di fenitoina nel sangue dovranno essere controllate durante il trattamento con VFEND e la dose che assume potrà essere modificata.
- È già in trattamento con rifabutina (utilizzata per il trattamento della tubercolosi). La conta delle cellule del sangue e gli effetti indesiderati alla rifabutina dovranno essere tenuti sotto controllo.

Durante il trattamento con VFEND:

- Informi immediatamente il medico se sviluppa una grave reazione della pelle o delle bolle.
- È importante evitare l'esposizione al sole e alla luce solare durante il trattamento con VFEND, coprire le zone di pelle esposte al sole ed usare protezione solare, poiché può verificarsi un'aumentata sensibilità della pelle ai raggi UV del sole. Il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato e dei reni effettuando esami del sangue.

Assunzione di VFEND con cibi e bevande:

Le compresse di VFEND devono essere assunte almeno un'ora prima o un'ora dopo i pasti.

Gravidanza e allattamento

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

VFEND non deve essere assunto durante l'allattamento. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

VFEND 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di VFEND:

Le compresse di VFEND contengono lattosio. Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere VFEND

3. COME PRENDERE VFEND

Prenda sempre VFEND seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

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

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

| | Compresse | |
|--|---|--|
| | <u>Pazienti di peso pari a 40 kg ed oltre</u> | <u>Pazienti di peso inferiore ai 40 kg</u> |
| Dose per le prime 24 ore (Dose da carico) | 400 mg ogni 12 ore per le prime 24 ore | 200 mg ogni 12 ore per le prime 24 ore |
| Dose dopo le prime 24 ore (Dose di mantenimento) | 200 mg due volte al giorno | 100 mg due volte al giorno |

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

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

- La dose abituale nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 12 anni è 200 mg due volte al giorno.

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

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

- Gli adolescenti (età compresa tra 12 e 16 anni) dovranno essere trattati con la stessa posologia prevista per gli adulti.

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

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

Se prende più VFEND di quanto deve:

Se prende un numero di compresse superiore a quelle che le sono state prescritte (o se un'altra persona prende le sue compresse) contatti il medico o si rechi al più vicino pronto soccorso. Porti con sé la confezione delle compresse di VFEND.

Se dimentica di prendere VFEND:

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

Se interrompe il trattamento con VFEND:

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

Quando il trattamento con VFEND viene sospeso su richiesta del medico non deve verificarsi alcun effetto. Tuttavia, se sta assumendo medicinali contenenti ciclosporina o tacrolimus dovrà informare il medico perché sarà necessario modificare la dose di questi medicinali.

Se ha un qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, VFEND può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se si verificano effetti indesiderati, la maggior parte saranno probabilmente di poca importanza e transitori. Tuttavia alcuni possono essere gravi e richiedere l'intervento di un medico.

Effetti indesiderati molto comuni (si verificano almeno in 1 persona su 10):

- Disturbi della vista (alterazione della vista)
- Febbre
- Eruzioni cutanee
- Nausea, vomito, diarrea
- Mal di testa
- Gonfiore alle estremità
- Dolori di stomaco.

Effetti indesiderati comuni (si verificano almeno in 1 persona su 100):

- Sintomi influenzali, sinusite, brividi, spassatezza
- Anemia, riduzione delle piastrine (cellule del sangue) che rendono possibile la coagulazione del sangue, riduzione del numero di alcuni tipi di globuli bianchi o di tutti i globuli bianchi, alterata colorazione delle pelle (rossa o violacea) che può essere causate da una riduzione delle piastrine, altre alterazioni delle cellule del sangue
- Bassi livelli di zuccheri nel sangue, bassi livelli di potassio nel sangue
- Ansia, depressione, formicolio, confusione, capogiri, agitazione, tremori, allucinazioni ed altri sintomi nervosi
- Pressione bassa del sangue, infiammazione di una vena (che può essere associata alla formazione di un coagulo nel sangue)
- Difficoltà nella respirazione, dolore al torace, accumulo di liquidi nei polmoni
- Ittero, rossore della pelle
- Gonfiore delle labbra o del viso
- Reazioni allergiche (talvolta severe), inclusa la formazione diffusa di vescicole e desquamazione della pelle, gravi reazioni della pelle a seguito di esposizione alla luce solare
- Prurito
- Perdita di capelli
- Mal di schiena
- Insufficienza renale, sangue nelle urine, alterazione dei test di funzionalità renale
- Alterazione dei test di funzionalità epatica

Effetti indesiderati non comuni (si verificano almeno in 1 persona su 1.000):

- Ingrossamento dei linfonodi (talvolta doloroso)
- Aumento di un tipo di globuli bianchi che può essere associato a reazioni allergiche, disturbi del sistema di coagulazione
- Problemi del ritmo cardiaco, incluso un ritmo cardiaco accelerato, un ritmo cardiaco molto lento, svenimenti
- Ridotta funzionalità delle ghiandole surrenali
- Problemi di coordinazione
- Edema del cervello
- Visione doppia, dolore ed infiammazione degli occhi e delle palpebre, movimento involontario degli occhi
- Ridotta sensibilità al tatto
- Stitichezza, infiammazione della parte alta dell'intestino tenue, problemi digestivi, pancreatite, peritonite
- Infiammazione delle gengive
- Gonfiore ed infiammazione della lingua
- Ingrossamento del fegato, epatite, insufficienza epatica, malattie della colecisti, calcoli alla colecisti
- Dolore alle articolazioni
- Infiammazione dei reni, presenza di proteine nelle urine
- Elettrocardiogramma (ECG) alterato
- Modificazioni dei valori della composizione chimica del sangue

Effetti indesiderati rari (si verificano almeno in 1 persona su 10.000):

- Disturbi del sonno
- Disturbi dell'udito, ronzio nelle orecchie
- Alterazione del gusto
- Aumento del tono muscolare, debolezza muscolare causata da una risposta alterata del sistema immunitario
- Alterazioni della funzionalità cerebrale, sintomi Parkinson-simili, convulsioni, danno al nervo con conseguente addormentamento, dolore, formicolio o bruciore nelle mani o nei piedi

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

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di una qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE VFEND

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene VFEND

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

Descrizione dell'aspetto di VFEND e contenuto della confezione

VFEND 50 mg compresse rivestite con film si presenta sotto forma di compresse rivestite con film, bianche e di forma rotonda con impresso Pfizer da un lato e VOR50 dall'altro.

VFEND 200 mg compresse rivestite con film si presenta sotto forma di compresse rivestite con film, bianche e a forma di capsula con impresso Pfizer da un lato e VOR200 dall'altro.

VFEND 50 mg compresse rivestite con film e VFEND 200 mg compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni da 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Le informazioni di questo foglio illustrativo si riferiscono a VFEND 50 mg compresse e VFEND 200 mg compresse. Per ulteriori informazioni su VFEND 200 mg polvere per soluzione per infusione o VFEND 40 mg/ml polvere per sospensione orale si prega di fare riferimento ai fogli illustrativi di questi prodotti.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito

Produttore:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35
D-89257 Illertissen
Germania

Per ulteriori informazioni su VFEND, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161
Tel: 1800 633 363

Ísland

Vistor hf.,
Simi: + 354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

VFEND 200 mg polvere per soluzione per infusione

Voriconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è VFEND e a che cosa serve
2. Prima di prendere VFEND
3. Come utilizzare VFEND
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VFEND
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VFEND E A CHE COSA SERVE

VFEND appartiene ad un gruppo di medicinali denominati antimicotici triazolici. Questi medicinali vengono utilizzati per trattare una vasta gamma di infezioni fungine. VFEND agisce interrompendo la crescita o uccidendo i funghi causa di infezioni.

Quali infezioni micotiche vengono trattate con VFEND?

VFEND viene utilizzato per il trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* e infezioni da *Candida* resistenti fluconazolo e per il trattamento della candidemia in pazienti con normale conta dei globuli bianchi.

Questo prodotto deve essere utilizzato solo sotto controllo medico. VFEND viene utilizzato principalmente in pazienti gravi.

2. PRIMA DI PRENDERE VFEND

Non deve essere trattato con VFEND:

- in caso di ipersensibilità (allergia) al voriconazolo o alla sulfobutiletere beta ciclodestrina sodica.

È molto importante che informi il medico o il farmacista se sta assumendo o se ha assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione. Alcuni medicinali possono modificare l'attività di VFEND oppure VFEND può modificare l'attività di questi medicinali.

Un elenco dei medicinali che possono modificare l'attività di VFEND è riportato nel paragrafo "Assunzione di altri medicinali con VFEND". Tuttavia, i medicinali inclusi nell'elenco qui di seguito riportato non devono essere utilizzati durante il trattamento con VFEND:

- 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)

- Rifampicina (per il trattamento della tubercolosi)
- Carbamazepina (per il trattamento delle convulsioni)
- Fenobarbital (per l'insonnia grave e le convulsioni)
- Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina, diidroergotamina; per l'emicrania)
- Sirolimus (per i pazienti sottoposti a trapianto)
- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 400 mg ed oltre, due volte al giorno
- Erba di S. Giovanni (iperico - integratore a base di piante medicinali)

Faccia particolare attenzione con VFEND:

- Ad evitare l'esposizione al sole e alla luce solare durante il trattamento. E' importante coprire le zone di pelle esposte al sole ed usare protezione solare poiché può verificarsi un'umentata sensibilità della pelle ai raggi UV del sole.
- Se 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 QT lungo".

Assunzione di altri medicinali con VFEND:

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o se ha assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

Alcuni medicinali, quando assunti contemporaneamente a VFEND, possono modificare l'attività di VFEND oppure VFEND può modificare l'attività di questi medicinali. Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali perché VFEND non deve essere somministrato se sta assumendo uno di questi medicinali (vedere anche il paragrafo 2 "Non deve essere trattato con VFEND"):

- Terfenadina (per le allergie)
- Astemizolo (per le allergie)
- Carbamazepina (per il trattamento delle convulsioni)
- Cisapride (per i problemi di stomaco)
- Pimozide (per il trattamento delle malattie mentali)
- Chinidina (per l'irregolarità del battito cardiaco)
- Rifampicina (per il trattamento della tubercolosi)
- Fenobarbital (per l'insonnia grave e le convulsioni)
- Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina, diidroergotamina; per l'emicrania)
- Sirolimus (per i pazienti sottoposti a trapianto)
- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 400 mg ed oltre, due volte al giorno
- Erba di S. Giovanni (iperico - integratore a base di piante medicinali)

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

- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 100 mg due volte al giorno

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

- Rifabutina (per il trattamento della tubercolosi)
- Fenitoina (per il trattamento dell'epilessia)

Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali perché potrebbero essere necessari una modifica della dose o un monitoraggio della dose per verificare se questi medicinali e/o VFEND 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 VFEND durante il trattamento con contraccettivi orali, possono presentarsi effetti indesiderati come nausea e disturbi mestruali)
- Vinca alcaloidi (per es. vincristina e vinblastina) (per il trattamento del cancro)
- 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)
- Metadone (per il trattamento della dipendenza da eroina)
- Efavirenz (per il trattamento dell'AIDS) (alcune dosi di efavirenz NON possono essere assunte insieme a VFEND)
- Alfentanile ed altri oppiacei ad azione breve come fentanile e sufentanile (antidolorifici impiegati per le tecniche chirurgiche)
- Farmaci Antinfiammatori Non steroidei (ad es. ibuprofene, diclofenac) (utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione)

Prima di essere trattato con VFEND, informi il medico se:

- Ha avuto una reazione allergica ad altri azoli.
- Soffre o ha sofferto di una malattia ai reni. In base alla gravità della malattia renale, il medico potrebbe decidere di somministrarle le compresse di VFEND. Il medico dovrà controllare la funzionalità renale durante il trattamento con VFEND effettuando esami del sangue.
- Soffre o ha sofferto di una malattia al fegato. Se ha problemi al fegato, il medico potrebbe prescriverle una dose di VFEND più bassa. Il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato durante il trattamento con VFEND effettuando esami del sangue.
- È già in trattamento con fenitoina (utilizzata per il trattamento dell'epilessia). Le concentrazioni di fenitoina nel sangue dovranno essere controllate durante il trattamento con VFEND e la dose che assumete potrà essere modificata.
- È già in trattamento con rifabutina (utilizzata per il trattamento della tubercolosi). La conta delle cellule del sangue e gli effetti indesiderati alla rifabutina dovranno essere tenuti sotto controllo.

Durante il trattamento con VFEND:

- Informi immediatamente il medico se sviluppa una grave reazione della pelle o delle bolle.
- È importante evitare l'esposizione al sole e alla luce solare durante il trattamento con VFEND, coprire le zone di pelle esposte al sole ed usare protezione solare poiché può verificarsi un'augmentata sensibilità della pelle ai raggi UV del sole.
- Il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato e dei reni effettuando esami del sangue.
- Durante la somministrazione endovenosa di VFEND si sono raramente verificate alcune reazioni (tra cui arrossamento della cute e nausea). Se ciò si verifica, il medico può sospendere la somministrazione di VFEND per via endovenosa.

Gravidanza e allattamento

VFEND 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 VFEND.

VFEND non deve essere assunto durante l'allattamento. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

VFEND 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di VFEND

Ogni flaconcino di VFEND contiene 217,6 mg di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione se la vostra dieta prevede un controllo attento dell'assunzione di sodio.

3. COME UTILIZZARE VFEND

VFEND deve essere sempre utilizzato seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico.

Il medico stabilirà la dose adatta per lei in base al suo peso ed al tipo di infezione diagnosticata. Il medico potrà modificare la dose in base alle sue condizioni.

- La dose abituale 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 (Dose di mantenimento) | 4 mg/kg due volte al giorno |

In base alla risposta al trattamento, il medico può aumentare 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.

- La dose abituale nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 12 anni è 7 mg/kg due volte al giorno.
- La dose abituale negli adolescenti (età 12-16 anni) è la stessa impiegata negli adulti.

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

VFEND polvere per soluzione per infusione endovenosa verrà ricostituito e diluito dal medico o dall'infermiera in ambiente ospedaliero 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/hr nell'arco di 1-2 ore.

Il trattamento con VFEND deve proseguire fino a quando lo decide il medico; tuttavia la durata del trattamento per via 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.

Se è stata dimenticata una dose di VFEND:

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.

Quando si interrompe il trattamento con VFEND:

Quando il trattamento con VFEND viene sospeso su decisione del medico non deve verificarsi alcun effetto. Tuttavia, se sta assumendo medicinali contenenti ciclosporina o tacrolimus dovrà informare il medico perché sarà necessario modificare la dose di questi medicinali.

Se ha un qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, VFEND può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se si verificano effetti indesiderati, la maggior parte saranno probabilmente di poca importanza e transitori. Tuttavia alcuni possono essere gravi e richiedere l'intervento di un medico.

Effetti indesiderati molto comuni (si verificano almeno in 1 persona su 10):

- Disturbi della vista (alterazione della vista)
- Febbre
- Eruzioni cutanee
- Nausea, vomito, diarrea
- Mal di testa
- Gonfiore alle estremità
- Dolori di stomaco.

Effetti indesiderati comuni (si verificano almeno in 1 persona su 100):

- Sintomi influenzali, sinusite, brividi, spossatezza
- Anemia, riduzione delle piastrine (cellule del sangue) che rendono possibile la coagulazione del sangue, riduzione del numero di alcuni tipi di globuli bianchi o di tutti i globuli bianchi, alterata colorazione delle pelle (rossa o violacea) che può essere causate da una riduzione delle piastrine, altre alterazioni delle cellule del sangue
- Bassi livelli di zuccheri nel sangue, bassi livelli di potassio nel sangue
- Ansia, depressione, formicolio, confusione, capogiri, agitazione, tremori, allucinazioni ed altri sintomi nervosi
- Pressione bassa del sangue, infiammazione di una vena (che può essere associata alla formazione di un coagulo nel sangue)
- Difficoltà nella respirazione, dolore al torace, accumulo di liquidi nei polmoni
- Ittero, rossore della pelle
- Gonfiore delle labbra o del viso
- Reazioni allergiche (talvolta severe), inclusa la formazione diffusa di vescicole e desquamazione della pelle, gravi reazioni della pelle a seguito di esposizione alla luce solare
- Prurito
- Perdita di capelli
- Mal di schiena
- Insufficienza renale, sangue nelle urine, alterazione dei test di funzionalità renale
- Alterazione dei test di funzionalità epatica

Effetti indesiderati non comuni (si verificano almeno in 1 persona su 1.000):

- Ingrossamento dei linfonodi (talvolta doloroso)
- Aumento di un tipo di globuli bianchi che può essere associato a reazioni allergiche, disturbi del sistema di coagulazione

- Problemi del ritmo cardiaco, incluso un ritmo cardiaco accelerato, un ritmo cardiaco molto lento, svenimenti
- Ridotta funzionalità delle ghiandole surrenali
- Problemi di coordinazione
- Edema del cervello
- Visione doppia, dolore ed infiammazione degli occhi e delle palpebre, movimento involontario degli occhi
- Ridotta sensibilità al tatto
- Stitichezza, infiammazione della parte alta dell'intestino tenue, problemi digestivi, pancreatite, peritonite
- Infiammazione delle gengive
- Gonfiore ed infiammazione della lingua
- Ingrossamento del fegato, epatite, insufficienza epatica, malattie della colecisti, calcoli alla colecisti
- Dolore alle articolazioni
- Infiammazione dei reni, presenza di proteine nelle urine
- Elettrocardiogramma (ECG) alterato
- Modificazioni dei valori della composizione chimica del sangue

Effetti indesiderati rari (si verificano almeno in 1 persona su 10.000):

- Disturbi del sonno
- Disturbi dell'udito, ronzio nelle orecchie
- Alterazione del gusto
- Aumento del tono muscolare, debolezza muscolare causata da una risposta alterata del sistema immunitario
- Alterazioni della funzionalità cerebrale, sintomi Parkinson-simili, convulsioni, danno al nervo con conseguente addormentamento, dolore, formicolio o bruciore nelle mani o nei piedi.
- Sonnolenza in corso di infusione

Reazioni nel sito di iniezione si sono verificate con una frequenza non comune in associazione all'uso di VFEND (inclusi arrossamento della cute, febbre, sudorazione, aumento del battito del cuore e respiro corto). Se ciò si verifica, il medico può sospendere la somministrazione per via endovenosa.

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

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di una qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE VFEND

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Una volta ricostituito, VFEND deve essere utilizzato immediatamente, ma se necessario può essere conservato fino a 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero). La soluzione di VFEND ricostituita deve essere diluita con un diluente compatibile per infusione endovenosa prima della somministrazione. (Per ulteriori informazioni consultare il paragrafo conclusivo del foglio illustrativo).

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene VFEND

- Il principio attivo è voriconazolo.
- Gli eccipienti sono sulfobutiletere beta ciclodestrina sodica.

Ogni flaconcino contiene 200 mg di voriconazolo, equivalenti ad una soluzione di 10 mg/ml, quando ricostituito come raccomandato dal farmacista o dall'infermiera in ambiente ospedaliero (vedere le informazioni riportate alla fine del foglio illustrativo).

Descrizione dell'aspetto di VFEND e contenuto della confezione

VFEND è confezionato in singoli flaconcini di vetro contenenti una polvere per soluzione per infusione endovenosa.

Le informazioni di questo foglio illustrativo si riferiscono a VFEND 200 mg polvere per soluzione per infusione. Per ulteriori informazioni su VFEND 50 mg compresse rivestite con film, VFEND 200 mg compresse rivestite con film o VFEND 40 mg/ml polvere per sospensione orale si prega di fare riferimento ai fogli illustrativi di questi prodotti.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito

Produttore

Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francia.

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

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf.,

Simi: + 354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL

filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Informazioni sulla Ricostituzione e Diluizione

- VFEND polvere per soluzione per infusione endovenosa deve essere inizialmente ricostituito con 19 ml di Acqua per Preparazioni Iniettabili per ottenere un volume estraibile pari a 20 ml di un concentrato trasparente contenente 10 mg/ml di voriconazolo.
- Non utilizzare il flaconcino di VFEND se la pressione negativa di vuoto interna non aspira il diluente dentro il flaconcino stesso.
- Si raccomanda di utilizzare una siringa standard da 20 ml (non automatica) in modo da garantire la somministrazione della quantità esatta di Acqua per Preparazioni Iniettabili (19.0 ml).

- Il volume necessario di concentrato ricostituito viene poi aggiunto ad una delle soluzioni per infusione compatibili di seguito elencate in modo da ottenere una soluzione di VFEND contenente 0,5-5 mg/ml di voriconazolo.
- Questo medicinale è solo per somministrazione singola; la soluzione non utilizzata dovrà essere eliminata e dovranno essere utilizzate solo le soluzioni trasparenti prive di particelle.
- Il prodotto non deve essere somministrato in bolo.
- Per le informazioni sulla conservazione del prodotto, si rimanda al Paragrafo 5 “Come conservare VFEND”.

Volumi necessari di Concentrato di VFEND da 10 mg/ml

| Peso Corporeo (kg) | Volume del Concentrato di VFEND (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 7 mg/kg (numero di flaconcini) |
| 10 | - | 4,0 ml (1) | - | 7,0 ml (1) |
| 15 | - | 6,0 ml (1) | - | 10,5 ml (1) |
| 20 | - | 8,0 ml (1) | - | 14,0 ml (1) |
| 25 | - | 10,0 ml (1) | - | 17,5 ml (1) |
| 30 | 9,0 ml (1) | 12,0 ml (1) | 18,0 ml (1) | 21,0 ml (2) |
| 35 | 10,5 ml (1) | 14,0 ml (1) | 21,0 ml (2) | 24,5 ml (2) |
| 40 | 12,0 ml (1) | 16,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 28,0 ml (2) |
| 45 | 13,5 ml (1) | 18,0 ml (1) | 27,0 ml (2) | 31,5 ml (2) |
| 50 | 15,0 ml (1) | 20,0 ml (1) | 30,0 ml (2) | 35,0 ml (2) |
| 55 | 16,5 ml (1) | 22,0 ml (2) | 33,0 ml (2) | - |
| 60 | 18,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 36,0 ml (2) | - |
| 65 | 19,5 ml (1) | 26,0 ml (2) | 39,0 ml (2) | - |
| 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) | - |

VFEND è una polvere sterile liofilizzata in dose singola. Pertanto, da un punto di vista microbiologico è necessario che la soluzione ricostituita venga utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, le condizioni di conservazione prima e dopo apertura della confezione sono responsabilità del personale sanitario ed il prodotto non deve essere utilizzato dopo 24 ore dall'apertura della confezione conservata alla temperatura di 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Diluenti compatibili:

La soluzione ricostituita può essere diluita con:

Cloruro di Sodio 9 mg/ml (0,9 %) per Infusione Endovenosa

Lattato di Ringer per Infusione Endovenosa

Glucosio 5 % e Lattato di Ringer per Infusione Endovenosa

Glucosio 5 % e Cloruro di Sodio 0,45 % per Infusione Endovenosa

Glucosio 5 % per Infusione Endovenosa

Glucosio 5 % in 20 mEq di Cloruro di Potassio per Infusione Endovenosa

Cloruro di Sodio 0,45 % per Infusione Endovenosa

Glucosio 5 % e Cloruro di Sodio 0,9 % per Infusione Endovenosa

Non si conosce la compatibilità di VFEND con diluenti diversi da quelli sopra riportati (o elencati nel paragrafo “Incompatibilità”).

Incompatibilità:

VFEND non deve essere somministrato nella stessa linea o cannula insieme ad altri farmaci per infusione endovenosa, incluse le nutrizioni per via parenterale (per es. Aminofusina 10 % Plus).

L'infusione di emoderivati non deve essere effettuata contemporaneamente alla somministrazione di VFEND.

L'infusione di una nutrizione parenterale totale può essere effettuata contemporaneamente alla somministrazione di VFEND, ma non nella stessa via di infusione.

VFEND non deve essere diluito con Infusione di Bicarbonato di Sodio 4,2 %.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

VFEND 40 mg/ml polvere per sospensione orale Voriconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è VFEND e a che cosa serve
2. Prima di prendere VFEND
3. Come utilizzare VFEND
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare VFEND
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VFEND E A CHE COSA SERVE

VFEND appartiene ad un gruppo di medicinali denominati antimicotici triazolici. Questi medicinali vengono utilizzati per trattare una vasta gamma di infezioni fungine. VFEND agisce interrompendo la crescita o uccidendo i funghi causa di infezioni.

Quali infezioni micotiche vengono trattate con VFEND?

VFEND viene utilizzato per il trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* e infezioni da *Candida* resistenti al fluconazolo e per il trattamento della candidemia in pazienti con normale conta dei globuli bianchi.

Questo prodotto deve essere utilizzato solo sotto controllo medico. VFEND viene utilizzato principalmente in pazienti gravi.

2. PRIMA DI PRENDERE VFEND

Non prenda VFEND:

- in caso di ipersensibilità (allergia) al voriconazolo o ad uno degli eccipienti di VFEND.

È molto importante che informi il medico o il farmacista se sta assumendo o se ha assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione. Alcuni medicinali possono modificare l'attività di VFEND oppure VFEND può modificare l'attività di questi medicinali.

Un elenco dei medicinali che possono modificare l'attività di VFEND è riportato nel paragrafo "Assunzione di altri medicinali con VFEND". Tuttavia, i medicinali inclusi nell'elenco qui di seguito riportato non devono essere utilizzati durante il trattamento con VFEND:

- 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)
- Rifampicina (per il trattamento della tubercolosi)

- Carbamazepina (per il trattamento delle convulsioni)
- Fenobarbital (per l'insonnia grave e le convulsioni)
- Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina, diidroergotamina; per l'emicrania)
- Sirolimus (per i pazienti sottoposti a trapianto)
- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 400 mg ed oltre, due volte al giorno
- Erba di S. Giovanni (iperico - integratore a base di piante medicinali)

Faccia particolare attenzione con VFEND:

- Ad evitare l'esposizione al sole e alla luce solare durante il trattamento. E' importante coprire le zone di pelle esposte al sole ed usare protezione solare poiché può verificarsi un'umentata sensibilità della pelle ai raggi UV del sole.
- Se 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 QT lungo".

Assunzione di altri medicinali con VFEND:

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o se ha assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

Alcuni medicinali, quando assunti contemporaneamente a VFEND, possono modificare l'attività di VFEND oppure VFEND può modificare l'attività di questi medicinali.

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali perché VFEND non deve essere somministrato se sta assumendo uno di questi medicinali (vedere anche nel paragrafo 2 "Non prenda VFEND"):

- Terfenadina (per le allergie)
- Astemizolo (per le allergie)
- Carbamazepina (per il trattamento delle convulsioni)
- Cisapride (per i problemi di stomaco)
- Pimozide (per il trattamento delle malattie mentali)
- Chinidina (per l'irregolarità del battito cardiaco)
- Rifampicina (per il trattamento della tubercolosi)
- Fenobarbital (per l'insonnia grave e le convulsioni)
- Alcaloidi della segale cornuta (per es. ergotamina, diidroergotamina; per l'emicrania)
- Sirolimus (per i pazienti sottoposti a trapianto)
- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 400 mg ed oltre, due volte al giorno
- Erba di S. Giovanni (iperico - integratore a base di piante medicinali)

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

- Ritonavir (per il trattamento dell'AIDS) in dosi da 100 mg due volte al giorno

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

- Rifabutina (per il trattamento della tubercolosi)
- Fenitoina (per il trattamento dell'epilessia)

Informi il medico se sta assumendo uno di questi medicinali perché potrebbero essere necessari una modifica della dose o un monitoraggio della dose per verificare se questi medicinali e/o VFEND 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 VFEND durante il trattamento con contraccettivi orali, possono presentarsi effetti indesiderati come nausea e disturbi mestruali)
- Vinca alcaloidi (per es. vincristina e vinblastina) (per il trattamento del cancro)
- 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)
- Metadone (per il trattamento della dipendenza da eroina)
- Efavirenz (per il trattamento dell'AIDS) (alcune dosi di efavirenz NON possono essere assunte insieme a VFEND)
- Alfentanile ed altri oppiacei ad azione breve come fentanile e sufentanile (antidolorifici impiegati per le tecniche chirurgiche)
- Farmaci Antinfiammatori Non steroidei (ad es. ibuprofene, diclofenac) (utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione)

Prima di iniziare il trattamento con VFEND, informi il medico 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 VFEND più bassa. Il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato durante il trattamento con VFEND effettuando esami del sangue.
- È già in trattamento con fenitoina (utilizzata per il trattamento dell'epilessia). Le concentrazioni di fenitoina nel sangue dovranno essere controllate durante il trattamento con VFEND e la dose che assumete potrà essere modificata.
- È già in trattamento con rifabutina (utilizzata per il trattamento della tubercolosi). La conta delle cellule del sangue e gli effetti indesiderati alla rifabutina dovranno essere tenuti sotto controllo.

Durante il trattamento con VFEND:

- Informi immediatamente il medico se sviluppa una grave reazione della pelle o delle bolle.
- E' importante evitare l'esposizione al sole e alla luce solare durante il trattamento con VFEND, coprire le zone di pelle esposte al sole ed usare protezione solare, poiché può verificarsi un' aumentata sensibilità della pelle ai raggi UV del sole.
- Il medico dovrà controllare la funzionalità del fegato e dei reni effettuando esami del sangue.

Assunzione di VFEND con cibi e bevande:

La sospensione di VFEND deve essere assunta almeno un'ora prima o due ore dopo i pasti.

Gravidanza e allattamento

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

VFEND non deve essere assunto durante l'allattamento. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

VFEND 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di VFEND:

La sospensione di VFEND contiene 0,54 g di saccarosio per ogni ml di sospensione. Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere VFEND.

3. COME PRENDERE VFEND

Prenda sempre VFEND seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

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

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

| | Sospensione orale | |
|--|--|---|
| | <u>Pazienti di peso pari a 40 kg ed oltre</u> | <u>Pazienti di peso inferiore ai 40 kg</u> |
| Dose per le prime 24 ore (Dose da carico) | 400 mg (10 ml) ogni 12 ore per le prime 24 ore | 200 mg (5 ml) ogni 12 ore per le prime 24 ore |
| Dose dopo le prime 24 ore (Dose di mantenimento) | 200 mg (5 ml) due volte al giorno | 100 mg (2.5 ml) due volte al giorno |

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

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

- La dose abituale nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 12 anni è 200 mg due volte al giorno.

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

- Gli adolescenti (età compresa tra 12 e 16 anni) dovranno essere trattati con la stessa posologia prevista per gli adulti.

Prendere la sospensione almeno un'ora prima o due ore dopo i pasti.

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

La sospensione di VFEND non deve essere mischiata con altri medicinali. La sospensione non deve essere ulteriormente diluita con acqua o con altri liquidi.

Se prende più VFEND di quanto deve:

Se prende una quantità di sospensione maggiore di quella che le è stata prescritta (o se un'altra persona prende la sua sospensione) contatti il medico o si rechi al più vicino pronto soccorso. Porti con sé la confezione di sospensione di VFEND.

Se dimentica di prendere VFEND:

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

Se interrompe il trattamento con VFEND:

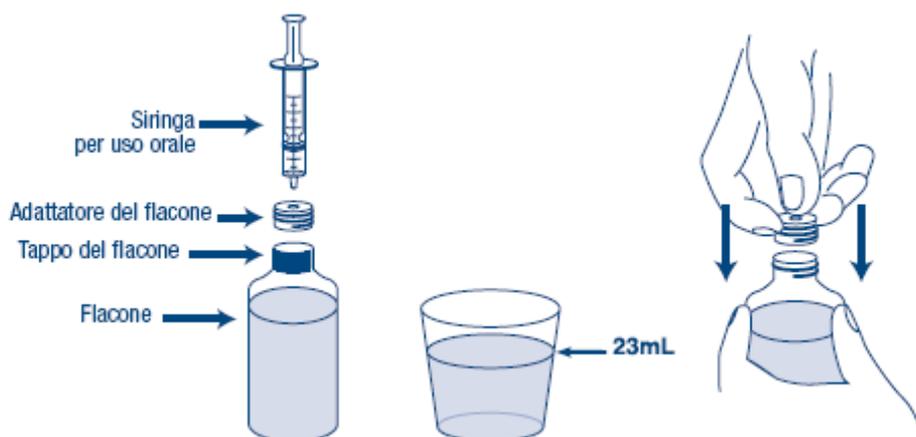
È stato dimostrato che l'assunzione delle dosi al momento giusto può aumentare notevolmente l'efficacia del suo medicinale. Pertanto, a meno che il medico non le abbia detto di sospendere il trattamento, è importante continuare a prendere VFEND in modo corretto, come sopra descritto.

Quando il trattamento con VFEND viene sospeso su richiesta del medico non deve verificarsi alcun effetto. Tuttavia, se sta assumendo medicinali contenenti ciclosporina o tacrolimus dovrà informare il medico perché sarà necessario modificare la dose di questi medicinali.

Istruzioni per la ricostituzione della sospensione:

Si raccomanda che la ricostituzione della sospensione di VFEND venga effettuata dal farmacista prima della consegna del medicinale. La sospensione di VFEND è ricostituita se è in forma liquida. Se ha l'aspetto di una polvere asciutta, la sospensione orale dovrà essere ricostituita in accordo alle istruzioni di seguito indicate:

1. Scuotere il flacone per rendere completamente disponibile la polvere.
2. Rimuovere il tappo.
3. Misurare 23 ml di acqua riempiendo il misurino (accluso nella confezione) fino alla tacca e poi versare l'acqua nel flacone. Utilizzare il misurino per dosare altri 23 ml di acqua ed aggiungerli nel flacone. **Dovrete sempre aggiungere un totale di 46 ml (2 x 23 ml) di acqua, indipendentemente dalla dose che assumerete.**
4. Rimettere il tappo ed agitare con energia il flacone per circa 1 minuto.
5. Rimuovere il tappo. Premere l'adattatore del flacone nel collo del flacone stesso (come indicato nella figura sottostante). L'adattatore serve per riempire la siringa con il medicinale contenuto nel flacone. Rimettere il tappo del flacone.
6. Trascrivere sull'etichetta del flacone la data di scadenza della sospensione ricostituita (il periodo di validità della sospensione ricostituita è di 14 giorni). La sospensione non utilizzata dovrà essere eliminata dopo 14 giorni dalla ricostituzione.

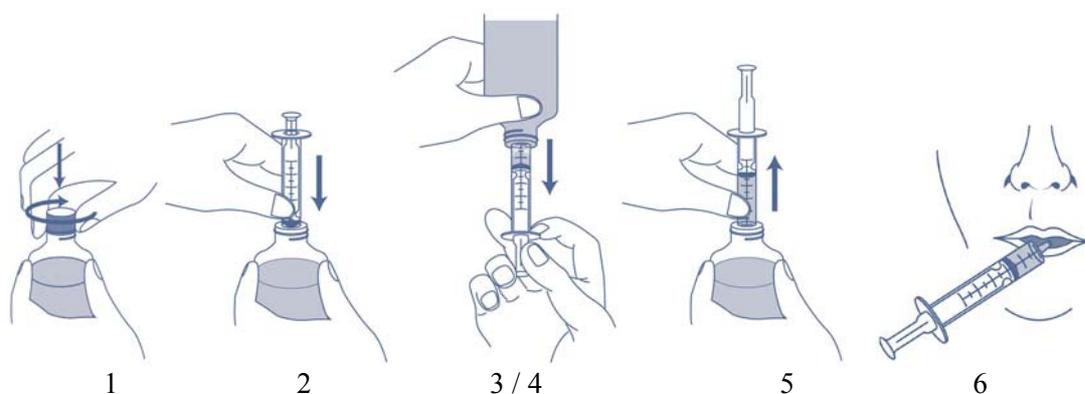


Istruzioni per l'uso:

Il farmacista vi consiglierà come misurare il medicinale utilizzando la siringa multidose acclusa nella confezione. Prima di utilizzare la sospensione di VFEND leggere le istruzioni riportate qui di seguito.

1. Agitare il flacone chiuso contenente la sospensione ricostituita per circa 10 secondi ogni volta prima dell'uso. Rimuovere il tappo.

2. Quando il flacone è in posizione verticale, su una superficie piatta, inserire la punta della siringa nell'adattatore.
3. Capovolgere il flacone, lasciando inalterata la posizione della siringa. Tirare lentamente lo stantuffo della siringa fino alla tacca che indica la dose che si deve assumere. Per misurare la dose in modo accurato, l'estremità superiore dell'anello nero deve essere allineata alla tacca graduata della siringa.
4. Se si dovessero vedere delle grandi bolle, spingere ancora una volta lentamente lo stantuffo nella siringa. In tal modo il medicinale verrà spinto di nuovo nel flacone. Ripetere di nuovo la fase 3.
5. Rimettere il flacone in posizione verticale, lasciando inalterata la posizione della siringa. Rimuovere la siringa dal flacone.
6. Inserire la punta della siringa in bocca. Posizionare la punta della siringa verso la parte interna della guancia. Spingere lo stantuffo della siringa LENTAMENTE. Non far fuoriuscire il medicinale velocemente. Se il medicinale deve essere somministrato ad un bambino, prima della somministrazione accertarsi che il bambino sia seduto o che venga tenuto in posizione eretta.
7. Rimettere il tappo del flacone lasciando inserito l'adattatore. Sciacquare la siringa seguendo le seguenti istruzioni:



Lavaggio e conservazione della siringa:

1. La siringa deve essere sciacquata ogni volta che viene usata. Estrarre lo stantuffo dalla siringa e sciacquare entrambi i componenti con acqua calda saponata. Sciacquare quindi con acqua.
2. Asciugare i due componenti. Inserire di nuovo lo stantuffo nella siringa. Conservarla in un luogo asciutto e sicuro insieme al medicinale.

Se ha un qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Effetti indesiderati molto comuni (si verificano almeno in 1 persona su 10):

- Disturbi della vista (alterazione della vista)
- Febbre
- Eruzioni cutanee
- Nausea, vomito, diarrea
- Mal di testa
- Gonfiore alle estremità
- Dolore di stomaco.

Effetti indesiderati comuni (si verificano almeno in 1 persona su 100):

- Sintomi influenzali, sinusite, brividi, spossatezza
- Anemia, riduzione delle piastrine (cellule del sangue) che rendono possibile la coagulazione del sangue, riduzione del numero di alcuni tipi di globuli bianchi o di tutti i globuli bianchi, alterata colorazione della pelle (rossa o violacea) che può essere causata da una riduzione delle piastrine, altre alterazioni delle cellule del sangue

- Bassi livelli di zuccheri nel sangue, bassi livelli di potassio nel sangue
- Ansia, depressione, formicolio, confusione, capogiri, agitazione, tremori, allucinazioni ed altri sintomi nervosi
- Pressione bassa del sangue, infiammazione di una vena (che può essere associata alla formazione di un coagulo nel sangue)
- Difficoltà nella respirazione, dolore al torace, accumulo di liquidi nei polmoni
- Ittero, rossore della pelle
- Gonfiore delle labbra o del viso
- Reazioni allergiche (talvolta severe), inclusa la formazione diffusa di vescicole e desquamazione della pelle, gravi reazioni della pelle a seguito di esposizione alla luce solare
- Prurito
- Perdita di capelli
- Mal di schiena
- Insufficienza renale, sangue nelle urine, alterazione dei test di funzionalità renale
- Alterazione dei test di funzionalità epatica

Effetti indesiderati non comuni (si verificano almeno in 1 persona su 1.000):

- Ingrossamento dei linfonodi (talvolta doloroso)
- Aumento di un tipo di globuli bianchi che può essere associato a reazioni allergiche, disturbi del sistema di coagulazione
- Problemi del ritmo cardiaco, incluso un ritmo cardiaco accelerato, un ritmo cardiaco molto lento, svenimenti
- Ridotta funzionalità delle ghiandole surrenali
- Problemi di coordinazione
- Edema del cervello
- Visione doppia, dolore ed infiammazione degli occhi e delle palpebre, movimento involontario degli occhi
- Ridotta sensibilità al tatto
- Stitichezza, infiammazione della parte alta dell'intestino tenue, problemi digestivi, pancreatite, peritonite
- Infiammazione delle gengive
- Gonfiore ed infiammazione della lingua
- Ingrossamento del fegato, epatite, insufficienza epatica, malattie della colecisti, calcoli alla colecisti
- Dolore alle articolazioni
- Infiammazione dei reni, presenza di proteine nelle urine
- Elettrocardiogramma (ECG) alterato
- Modificazioni dei valori della composizione chimica del sangue

Effetti indesiderati rari (si verificano almeno in 1 persona su 10.000):

- Disturbi del sonno
- Disturbi dell'udito, ronzio nelle orecchie
- Alterazione del gusto
- Aumento del tono muscolare, debolezza muscolare causata da una risposta alterata del sistema immunitario
- Alterazioni della funzionalità cerebrale, sintomi Parkinson-simili, convulsioni, danno al nervo con conseguente addormentamento, dolore, formicolio o bruciore nelle mani o nei piedi.

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

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE VFEND

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Polvere per sospensione orale: conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero) prima della ricostituzione.

Sospensione ricostituita:

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Non refrigerare o congelare.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il contenitore ben chiuso.

La sospensione non utilizzata dovrà essere eliminata dopo 14 giorni dalla ricostituzione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene VFEND

- Il principio attivo è voriconazolo.

Ogni flacone contiene 45 g di polvere corrispondenti a 70 ml di sospensione dopo ricostituzione con acqua come raccomandato. Ogni ml di sospensione ricostituita contiene 40 mg di voriconazolo (vedere Paragrafo 3. "Come prendere VFEND").

- Gli eccipienti sono: saccarosio, silice colloidale, titanio diossido, gomma xantana, sodio citrato, sodio benzoato, acido citrico, aroma naturale d'arancio.

Descrizione dell'aspetto di VFEND e contenuto della confezione

VFEND si presenta sotto forma di polvere per sospensione orale da bianca a biancastra che dopo ricostituzione con acqua corrisponde ad una sospensione da bianca a biancastra al sapore di arancio.

Le informazioni di questo foglio illustrativo si riferiscono a VFEND 40 mg/ml polvere per sospensione orale. Per ulteriori informazioni su VFEND 50 mg compresse rivestite con film, VFEND 200 mg compresse rivestite con film o VFEND 200 mg polvere per soluzione per infusione si prega di fare riferimento ai fogli illustrativi di questi prodotti.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito

Produttore:

Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francia.

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

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf.,
Simi: + 354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386(0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.