

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210165
Разрешение №	69682-3 12-08-2025
BG/MA/MP	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВЕДИДА 200 mg прах за инфузионен разтвор
VEDIDA 200 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол (voriconazole).
След разтваряне всеки ml от разтвора съдържа 10 mg вориконазол. След разтваряне е необходимо допълнително разреждане преди приложение.

Помощно вещество с известно действие: натрий (приблизително 222 mg на флакон) и сулфобутил-етер- β -циклодекстрин (SBE- β -CD) (приблизително 3200 mg на флакон).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял лиофилизиран прах или гъста маса.

pH на разтворения продукт е 4,0 – 6,8.

Осмоалитетът на разтвора при разтваряне е 400-550 mOsmol/ kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вориконазол е широкоспектърен триазолов антимикотичен агент и е показан при възрастни и деца на 2 и повече години за:

- Лечение на инвазивна аспергилоза.
- Лечение на кандидемия при пациенти без неутропения.
- Лечение на флуконазол-резистентни сериозни инвазивни *Candida* инфекции (включително *C. krusei*).
- Лечение на сериозни гъбични инфекции, причинени от *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.

Ведида трябва да бъде прилаган главно при пациенти с прогресиращи, потенциално животозастрашаващи инфекции.

Профилактика на инвазивни гъбични инфекции при високорискови реципиенти с алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ТХСК).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия трябва да бъдат проследявани и при нужда коригирани преди започване и по време на лечение с вориконазол (вижте точка 4.4).

Препоръчва се вориконазол да се прилага с максимална скорост от 3 mg/kg на час в продължение на повече от 1 до 3 часа.

Вориконазол е наличен и като 50 mg и 200 mg филмирани таблетки.

Лечение

Възрастни



Лечението трябва да бъде започнато с определена натоварваща доза вориконазол интравенозно или перорално, която цели достигане на плазмени концентрации на Ден 1, които са близки до стационарните. Въз основа на високата бионаличност при перорален прием (96%; вижте точка 5.2), в случай че е клинично оправдано е уместно преминаване от интравенозно към перорално приложение и обратно.

Подробна информация за препоръките за дозиране е предоставена в следната таблица:

	Интравенозно	Перорално	
		Пациенти с телесно тегло 40 kg и повече*	Пациенти с телесно тегло под 40 kg*
Натоварваща схема на прилагане (първите 24 часа)	6 mg/kg на всеки 12 часа	400 mg на всеки 12 часа	200 mg на всеки 12 часа
Поддържаща доза (след първите 24 часа)	4 mg/kg два пъти дневно	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

*Отнася се също и за пациенти на възраст 15 години и повече

Продължителност на лечението

Продължителността на лечение трябва да бъде възможно най-кратка в зависимост от клиничния и микотичния отговор на пациента. Продължителна експозиция на вориконазол над 180 дни (6 месеца) изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск (вижте точки 4.4 и 5.1).

Адаптиране на дозата при възрастни

При неспособност на пациента да понесе интравенозно лечение с доза 4 mg/kg два пъти дневно, дозата може да се понижи до 3 mg/kg два пъти дневно.

При недостатъчен клиничен отговор на пациента към лечението, поддържащата доза може да бъде увеличена до 300 mg два пъти дневно при перорално приложение. При пациенти с телесно тегло под 40 kg пероралната доза може да бъде повишена до 150 mg два пъти дневно.

При неспособност на пациента да понесе лечение с такава висока доза, пероралната доза трябва да се понижава стъпаловидно с 50 mg до поддържаща доза от 200 mg два пъти дневно (или 100 mg два пъти дневно за пациенти с телесно тегло под 40 kg).

В случай на профилактична употреба, вижте за справка по-долу.

Педиатрична популация

Деца (2 до <12 години) и млади юноши с ниско телесно тегло (12 до 14 години и <50 kg)

Вориконазол трябва да бъде дозиран като при деца, тъй като тези млади юноши могат да метаболизират вориконазол по начин по-близък до деца, отколкото до възрастни.

Препоръчителната схема на дозиране е както следва:

	Интравенозно	Перорално
Натоварваща схема на прилагане (първите 24 часа)	9 mg/kg на всеки 12 часа	Не се препоръчва
Поддържаща доза (след първите 24 часа)	8 mg/kg два пъти дневно	9 mg/kg два пъти дневно (максимална доза от 350 mg два пъти дневно)

Забележка: Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ при 12 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст 2 до <12 години и 26 имунокомпрометирани юноши на възраст 12 до <17 години.

Препоръчително е лечението да започне с интравенозно приложение, а пероралното приложение трябва да се обсъди само след значимо клинично подобрение. Трябва да се има предвид, че

интравенозна доза от 8 mg/kg ще осигури експозиция на вориконазол приблизително 2 пъти по-висока от перорална доза от 9 mg/kg.

Всички други юноши (12 до 14 години и ≥ 50 kg; 15 до 17 години, независимо от телесното тегло)
Вориконазол трябва да бъде дозиран като при възрастни.

Адаптиране на дозата при деца [2 до <12 години] и млади юноши с ниско телесно тегло [12 до 14 години и <50 kg]

В случай, че терапевтичният отговор на пациента към лечението е неадекватен, дозата може да се повиши със стъпки от 1 mg/kg. Ако пациентът не може да понесе лечението, дозата трябва да се понижава стъпаловидно с 1 mg/kg.

Употребата при педиатрични на пациенти на възраст от 2 до <12 години с чернодробна или бъбречна недостатъчност не е проучена (вижте точка 4.8 и точка 5.2).

Деца под 2-годишна възраст

Безопасността и ефикасността на вориконазол при деца под 2-годишна възраст не е установена. Наличните данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но не може да бъде направена препоръка за дозиране.

Профилактика при възрастни и деца

Профилактиката трябва да започне в деня на трансплантацията и може да продължи до 100 дни. Профилактиката трябва да бъде възможно най-кратка в зависимост от риска за развиване на инвазивна гъбична инфекция (ИГИ), определен от неутропенията или имуносупресията. В случай на продължаваща имуносупресия или реакция на трансплантата срещу реципиента (РТсР), тя може да бъде продължена до 180 дни след трансплантацията (вижте точка 5.1).

Доза

Препоръчителната схема на дозиране при профилактика е същата като при лечение при съответните възрастови групи.

Моля, направете справка с таблиците за лечение по-горе.

Продължителност на профилактиката

Безопасността и ефикасността на приложението на вориконазол в продължение на повече от 180 дни не са адекватно проучени при клиничните изпитвания.

Употребата на вориконазол за профилактика в продължение на повече от 180 дни (6 месеца) изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск (вижте точки 4.4 и 5.1).

Следните инструкции се отнасят както за лечение, така и за профилактика

Адаптиране на дозата

При профилактична употреба не се препоръчва адаптиране на дозата в случай на липса на ефикасност или на свързани с лечението нежелани събития. В случай на свързани с лечението нежелани събития трябва да се обмисли спиране на вориконазол и употреба на алтернативни противогъбични средства (вижте точка 4.4 и 4.8).

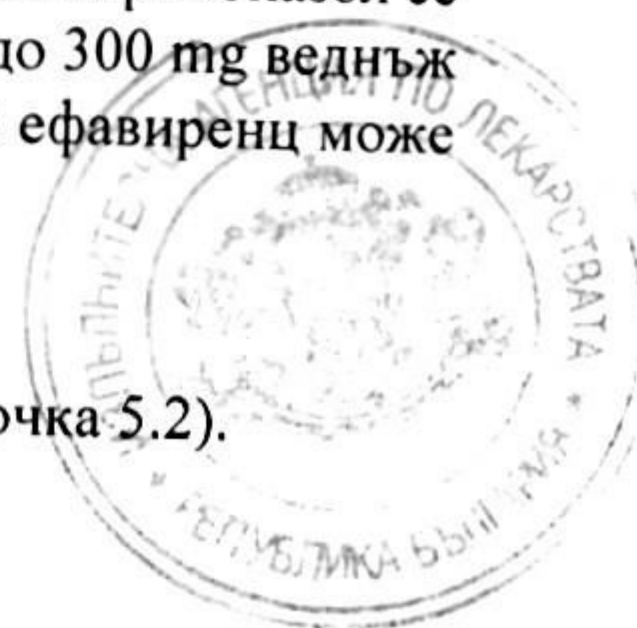
Адаптиране на дозата при съвместно приложение

Рифабутин или фенитоин могат да бъдат приложени съвместно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол се повиши на 5 mg/kg интравенозно два пъти дневно, вижте точки 4.4 и 4.5.

Ефавиренц може да се прилага съвместно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол се повиши на 400 mg на всеки 12 часа, а дозата ефавиренц се понижи с 50%, т.е. до 300 mg веднъж дневно. Когато лечението с вориконазол се преустанови, първоначалната доза ефавиренц може да бъде възстановена (вижте точки 4.4 и 4.5).

Пациенти в старческа възраст

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вижте точка 5.2).



Бъбречно увреждане

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс <50 ml/min) настъпва натрупване на интравенозния носител натриев сулфобутил-етер-бета-циклодекстрин (sulfobutyl-ether- β -cyclodextrin, SBE- β -CD). При тези пациенти вориконазол трябва да бъде приложен перорално, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдава интравенозно приложение на вориконазол. При тези пациенти серумните нива на креатинин трябва да бъдат проследявани често, а при покачването им трябва да се обсъди преминаване към лечение с перорален вориконазол (вижте точка 5.2).

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min. 4-часов хемодиализен сеанс не отстранява достатъчно количество вориконазол, за да се налага адаптиране на дозата.

Клирънсът на интравенозния носител SBE- β -CD при хемодиализа е 55 ml/min.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh A и B), които получават вориконазол се препоръчва употребата на стандартна натоварваща доза, но поддържащата доза трябва да бъде намалена наполовина (вижте точка 5.2).

Вориконазол не е проучван при пациенти с тежка хронична чернодробна цироза (Child-Pugh C). Съществуват ограничени данни за безопасността на вориконазол при пациенти с отклонения в чернодробните функционални показатели (аспартат трансаминаза [AST], аланин трансаминази [ALT], алкална фосфатаза [АФ] или билирубин >5 пъти горна граница на нормата).

Вориконазол се свързва с повишение на чернодробните функционални показатели и клинични белези на чернодробно увреждане като жълтеница и при пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да бъде прилаган, само ако ползата надвишава потенциалния риск. Пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно проследявани за прояви на лекарствена токсичност (вижте точка 4.8).

Начин на приложение

Ведида изисква разтваряне и разреждане преди употреба като интравенозна инфузия. Не се прилага като болус инжекция.

За указания, свързани с разтварянето и разреждането на този лекарствен продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съвместно приложение с CYP3A4 субстрати, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин или ивабрадин, тъй като повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да предизвикат удължаване на QTc интервала и в редки случаи полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes) (вижте точка 4.5).

Съвместно приложение с рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и жълт кантарион, тъй като е вероятно тези лекарствени продукти да понижат плазмените концентрации на вориконазол съществено (вижте точка 4.5).

Съвместно приложение на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц от 400 mg веднъж дневно или повече е противопоказано, тъй като ефавиренц значително понижава плазмените концентрации на вориконазол при здрави субекти при такива дози. Вориконазол също значимо повишава плазмените концентрации на ефавиренц (вижте точка 4.5, за по-ниски дози вижте точка 4.4).

Съвместно приложение с високи дози ритонавир (400 mg и повече два пъти дневно), тъй като ритонавир значимо понижава плазмените концентрации на вориконазол при здрави субекти при тази доза (вижте точка 4.5, за по-ниски дози вижте точка 4.4).

Съвместно приложение на ерго-алкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин), които са субстрати на CYP3A4, тъй като повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до ерготизъм (вижте точка 4.5).

Съвместно приложение със сиролимус, тъй като е вероятно вориконазол да повиши плазмените

концентрации на сиролимус значително (вижте точка 4.5).

Едновременно приложение на вориконазол с налоксегол, субстрат на CYP3A4, тъй като повишените плазмени концентрации на налоксегол могат да предизвикат симптоми на отнемане на опиоиди (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на вориконазол с толваптан, тъй като силните инхибитори на CYP3A4, като вориконазол, значително повишават плазмените концентрации на толваптан (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на вориконазол с луразидон, тъй като значителните повишения на експозицията на луразидон имат потенциал за сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с венетоклакс в началото и по време на фазата на титриране на дозата венетоклакс, тъй като съществува вероятност вориконазол да повиши значимо плазмените концентрации на венетоклакс и да повиши риска от развитие на синдром на туморен разпад (вижте точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Необходимо е повишено внимание при предписване на вориконазол на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вижте също точка 4.8).

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с интравенозната форма не трябва да надвишава 6 месеца (вижте точка 5.3).

Сърдечно-съдови

Вориконазол се асоциира с удължаване на QTc интервала. Съобщавани са редки случаи на полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes) при пациенти, примали вориконазол, които са имали рискови фактори като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съвместно приложение на лекарствени продукти, които може да са били противопоказани. Вориконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциални проартимични състояния като:

- Вродено или придобито удължаване на QTc интервала
- Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
- Синусова брадикардия
- Съществуващи симптоматични аритмии

Съпътстващи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала. Електролитните нарушения като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия трябва да бъдат проследявани и коригирани, ако се налага, преди започване и по време на лечението с вориконазол (вижте точка 4.2). При здрави доброволци е проведено проучване, което изследва ефектите върху QTc интервала на еднократна доза вориконазол до 4 пъти по-високи от обичайната дневна доза. При никой от субектите не е наблюдавано удължаване на интервала над потенциално клинично значимия праг от 500 msec (вижте точка 5.1).

Реакции, свързани с инфузията

При приложение на вориконазол в интравенозна форма са наблюдавани реакции, свързани с инфузията, основно зачервяване и гадене. В зависимост от тежестта на симптоматиката може да се обсъди спиране на лечението (вижте точка 4.8).

Чернодробна токсичност

При клиничните изпитвания при приложение на вориконазол са наблюдавани серия от сериозни чернодробни реакции (включително клиничен хепатит, холестаза и фулминантна чернодробна недостатъчност, включително фатални). Случаи на чернодробни реакции са наблюдавани основно при пациенти със сериозни подлежащи медицински състояния (предимно злокачествени хематологични заболявания). Преходни чернодробни реакции, включително хепатит и жълтеница са наблюдавани при пациенти без други установени рискови фактори. Чернодробната недостатъчност



обичайно е била обратима при преустановяване на лечението (вижте точка 4.8).

Проследяване на чернодробната функция

Пациентите, които приемат вориконазол, трябва да бъдат внимателно проследявани за чернодробна токсичност. Клиничното овладяване трябва да включва лабораторна оценка на чернодробната функция (в частност AST и ALT) при започване на лечението с вориконазол и поне веднъж седмично за първия месец от лечението. Продължителността на лечение трябва да бъде възможно най-кратка; въпреки това, ако въз основа на оценката полза/риск лечението бъде продължено (вижте точка 4.2), честотата на проследяване може да бъде намалена до веднъж месечно, ако не се наблюдават промени в изследванията на чернодробната функция.

Ако настъпи изразено повишение на чернодробните функционални показатели, приемът на вориконазол трябва да бъде преустановен, освен ако медицинската преценка на съотношението полза/риск за пациента оправдава продължаване на приложението.

Проследяване на чернодробната функция трябва да се извършва както при деца, така и при възрастни.

Сериозни дерматологични нежелани реакции

- Фототоксичност

Освен това вориконазол се свързва с фототоксичност, включително реакции като ефелиди, лентиги, актинична кератоза и псевдопорфирия. Има повишен риск от кожни реакции/токсичност при съпътстваща употреба на фотосенсибилизиращи средства (напр. метотрексат и други). Препоръчва се всички пациенти, включително децата, да избягват излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с вориконазол и да вземат мерки като защитно облекло и слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (СЗФ).

- Сквამозноклетъчен кожен карцином (СКК)

При пациенти, някои от които са съобщили за предходни фототоксични реакции, има съобщения за сквामозноклетъчен кожен карцином (включително кожен СКК *in situ* или болест на Bowen). В случай на поява на фототоксични реакции, трябва да се постави на мултидисциплинарно обсъждане, да се обмисли прекратяване на приема на вориконазол и прилагане на алтернативни противогъбични средства и пациентът да се консултира с дерматолог. При продължаване на приема на вориконазол обаче, системно и редовно трябва да се извършва дерматологична оценка за ранно откриване и лечение на премалигнени лезии. Приемът на вориконазол трябва да бъде прекратен, ако бъдат установени премалигнени кожни лезии или сквामозноклетъчен карцином (вж. Дългосрочна терапия по-долу в тази точка).

- Тежки кожни нежелани реакции

По време на лечение с вориконазол са съобщавани тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително синдром на Стивънс-Джонсън (ССДж), токсична епидермална некролиза (ТЕН) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром), които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални. При развитие на обрив пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, а при прогресиране на лезиите, вориконазол трябва да бъде спрян.

Нежелани реакции на надбъбречната жлеза

Получени са съобщения за обратими случаи на надбъбречна недостатъчност при пациенти, получаващи азоли, включително вориконазол. Съобщава се за надбъбречна недостатъчност при пациенти, получаващи азоли със или без съпътстващи кортикостероиди. При пациентите, получаващи азоли без кортикостероиди, надбъбречната недостатъчност е свързана с директно инхибиране на стероидогенезата от азоли. При пациентите, получаващи кортикостероиди, свързаното с вориконазол CYP3A4 инхибиране на техния метаболизъм, може да доведе до кортикостероиден излишък и потискане на надбъбречната функция (вж. точка 4.5). Съобщава се също за синдром на Cushing със или без последваща надбъбречна недостатъчност при пациентите, получаващи вориконазол съпътстващо с кортикостероиди.

Пациентите, получаващи дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (включително инхалаторни кортикостероиди, като будезонит, и интраназални кортикостероиди), трябва да бъдат внимателно проследявани за дисфункция на надбъбречния кортекс както по време на, така и при прекратяване на лечение с вориконазол (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат

инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми на синдром на Cushing или надбъбречна недостатъчност.

Дългосрочна терапия

Продължителната експозиция (лечение или профилактика) с времетраене над 180 дни (6 месеца) изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск и по тази причина лекарите трябва да имат предвид необходимостта от ограничаване експозицията на вориконазол (вж. точки 4.2 и 5.1).

Има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином (СКК) (включително кожен СКК *in situ* или болест на Bowen) във връзка с дългосрочна терапия с вориконазол (вижте точка 4.8).

При пациенти с трансплантации се съобщава за неинфекциозен периостит с повишени стойности на флуорид и алкална фосфатаза. Ако при пациент се появи костна болка и се установят рентгенологични находки, съответстващи на периостит, трябва да се обмисли прекратяване на вориконазол след мултидисциплинарно обсъждане (вижте точка 4.8).

Зрителни нежелани реакции

Има съобщения за продължителни зрителни нежелани реакции, включително замъглено зрение, неврит на зрителния нерв и папиларен едем (вижте точка 4.8).

Бъбречни нежелани реакции

Остра бъбречна недостатъчност е наблюдавана при тежко болни пациенти на лечение с вориконазол. Пациентите, лекувани с вориконазол, обикновено са лекувани едновременно с нефротоксични лекарствени продукти и имат съпътстващи състояния, които могат да доведат до понижена бъбречна функция (вижте точка 4.8).

Проследяване на бъбречната функция

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за развиване на абнормна бъбречна функция. Това задължително включва лабораторна оценка, по-специално на серумния креатинин.

Проследяване на функцията на панкреаса

Пациентите, особено деца, с рискови фактори за остър панкреатит (например скорошна химиотерапия, трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ХСК)), трябва да бъдат проследявани отблизо по време на лечението с вориконазол.

Може да се обмисли проследяване на серумната амилаза или липаза в тази клинична ситуация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността при педиатрични субекти на възраст под 2 години не са установени (вижте също точки 4.8 и 5.1). Вориконазол е показан при педиатрични пациенти на възраст на и над две години. В педиатричната популация е наблюдавана по-висока честота на повишения на чернодробните ензими (вижте точка 4.8). Чернодробната функция трябва да бъде проследявана както при деца, така и при възрастни. Пероралната бионаличност може да бъде ограничена при педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години с малабсорбция и много ниско телесно тегло за възрастта. В този случай се препоръчва интравенозно приложение на вориконазол.

Сериозни дерматологични нежелани реакции (включително СКК)

Честотата на фототоксични реакции е по-висока в педиатричната популация. Тъй като се съобщава за еволюция към СКК, при тази популация от пациенти се изискват строги мерки за фотозащита. При децата, които получат фотосъстаряващи увреждания като бенки или ефелиди се препоръчва избягване на излагането на слънце и наблюдение от дерматолог, дори и след прекратяване на лечението.

Профилактика

В случай на свързани с лечението нежелани реакции (хепатотоксичност, тежки кожни реакции, включително фототоксичност и СКК, тежки или продължителни зрителни нарушения и периостатит), трябва да се обмисли преустановяване на лечението с вориконазол и приложение



на алтернативен противогъбичен агент.

Фенитоин (CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор)

Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на фенитоин, когато фенитоин се прилага съвместно с вориконазол. Съвместното приложение на вориконазол и фенитоин трябва да се избягва, освен ако ползите превъзхождат риска (вижте точка 4.5).

Ефавиренц (CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

Когато вориконазол се приема съвместно с ефавиренц дозата на вориконазол трябва да бъде повишена до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата ефавиренц трябва да бъде понижена до 300 mg на всеки 24 часа (вижте точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Гласдегиб (CYP3A4 субстрат)

Очаква се едновременното приложение на вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегиб и да увеличи риска от удължаване на QTc (вж. точка 4.5). Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва често проследяване на ЕКГ.

Инхибитори на тирозин киназа (CYP3A4 субстрат)

Очаква се едновременното приложение на вориконазол с инхибитори на тирозин киназа, метаболизирани от CYP3A4, да повиши плазмените концентрации на инхибитора на тирозин киназа и риска от нежелани реакции. Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчват намаляване на дозата на инхибитора на тирозин киназа и внимателно клинично проследяване (вж. точка 4.5).

Рифабутин (мощен CYP450 индуктор)

Препоръчва се внимателно проследяване на пълната кръвна картина и за нежелани реакции (като увеит), когато рифабутин е приеман съвместно с вориконазол. Съвместното приложение на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползите надвишават риска (вижте точка 4.5).

Ритонавир (мощен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

Съвместното приложение на вориконазол и ниска доза ритонавир (100 mg два пъти дневно) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/ риск за пациента оправдава приложението на вориконазол (вижте точка 4.3 и 4.5).

Еверолимус (CYP3A4 субстрат, P-gp субстрат)

Съвместното приложение на вориконазол с еверолимус не се препоръчва, тъй като се очаква вориконазол съществено да повиши концентрациите на еверолимус. Към момента не са налични достатъчно данни, за да се направят препоръки за дозиране в тази ситуация (вижте точка 4.5).

Метадон (CYP3A4 субстрат)

Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QTc интервала, когато той е приеман съвместно с вориконазол, тъй като нивата на метадон се повишават след съвместно приложение с вориконазол. Може да е необходимо понижаване на дозата на метадон (вижте точка 4.5).

Краткодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се обмисли понижаване на дозата алфентанил, фентанил или други краткодействащи опиати със сходна на алфентанил структура и метаболизирани от CYP3A4 (напр. суфентанил) при съвместно приложение на вориконазол (вижте точка 4.5). Тъй като полуживотът на алфентанил се удължава 4 пъти, когато алфентанил е приложен съвместно с вориконазол, а при публикувано независимо проучване едновременното приложение на вориконазол с фентанил води до увеличаване на средните стойности на $AUC_{0-\infty}$ на фентанил, може да е необходимо често проследяване за свързани с опиати нежелани реакции (включително по-дълго респираторно проследяване).

Дългодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се обмисли понижаване на дозата на оксикодон и другите дългодействащи опиати, метаболизирани от CYP3A4 (напр. хидрокодон), когато се приемат съвместно с вориконазол. Може да е необходимо често проследяване за свързани с опиати нежелани реакции (вижте точка 4.5).

Флуконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор)

Съвместното приложение на вориконазол и перорален флуконазол води до значимо повишаване на C_{max} и AUC_t на вориконазол при здрави субекти. Не е установена намалена доза и/или честота на прилагане на вориконазол и флуконазол, която да елиминира този ефект. Препоръчва се проследяване за нежелани реакции, свързани с вориконазол, ако вориконазол се приема съвместно с флуконазол (вижте точка 4.5).

Съдържание на натрий

Всеки флакон Ведида съдържа 222 mg натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 222 mg натрий във всеки флакон, което съответства на 11,1% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g за възрастен според СЗО.

Сулфобутил-етер- β -циклодекстрин (sulfobutyl-ether- β -cyclodextrin, SBE- β -CD)

Това лекарство съдържа 3200 mg циклодекстрин във всеки флакон, което е еквивалентно на приблизително 192 mg/kg/дневно.

При деца под 2-годишна възраст по-ниската гломерулна функция може да предпази от бъбречна токсичност, но може да доведе до по-високи нива на циклодекстрини.

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция може да се появи кумулиране на циклодекстрини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вориконазол се метаболизира от и инхибира активността на цитохром P450 изоензимите CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Инхибиторите или индукторите на тези изоензими могат съответно да повишат или понижат плазмените концентрации на вориконазол и съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на веществата, метаболизирани от тези CYP450 изоензими, по-конкретно за вещества, метаболизирани чрез CYP3A4, тъй като вориконазол е силен CYP3A4 инхибитор, въпреки че увеличаването на AUC е зависимо от субстрата (вж. таблицата по-долу).

Ако не е посочено друго, проучванията за лекарствени взаимодействия са проведени при здрави възрастни мъже, като е прилагано многократно дозиране за достигане на стационарно състояние с перорален вориконазол 200 mg два пъти дневно (ДПД). Тези резултати са относими и към други популации и пътища на въвеждане.

Вориконазол трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти на съвместно лечение, за което е известно, че удължава QTc интервала. Съвместното приложение е противопоказано и в случаите, когато вориконазол може да повиши плазмените концентрации на вещества, метаболизирани от CYP3A4 изоензимите (определени антихистамини, хинидин, цизаприд, пимозид и ивабрадин) (вижте по-долу и точка 4.3).

Таблица с взаимодействия

Взаимодействията между вориконазол и други лекарствени продукти са описани в таблицата по-долу (веднъж дневно като „ВД“, два пъти дневно като „ДПД“, три пъти дневно като „ТПД“ и неопределено като „НО“). Посоката на стрелката за всеки фармакодинамичен параметър се основава на 90% доверителен интервал на средно геометричното съотношение между в рамките на ($\leftrightarrow$), под ($\downarrow$) или над ($\uparrow$) границите 80-125%. Звездата (*) показва двупосочно взаимодействие. AUC_t , $AUC_0-\infty$ представят площта под кривата на един дозов интервал, от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

Взаимодействията в таблицата са представени в следната последователност: противопоказания, необходимост от адаптиране на дозата и внимателно клинично и/или биологично проследяване



и най-накрая тези, които нямат значимо фармакокинетично взаимодействие, но могат да бъдат от клиничен интерес в терапевтичната област.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки относно съвместно приложение
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучено, повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до удължаване на QTc интервала и рядки случаи на полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes).	Противопоказано (вижте точка 4.3)
Карбамазепин и дългодействащи барбитурати (включително, но не само: фенобарбитал, мефобарбитал) [мощни CYP450 индуктори]	Въпреки че не е проучено, вероятно е карбамазепин и дългодействащите барбитурати значимо да понижат плазмените концентрации на вориконазол.	Противопоказано (вижте точка 4.3)
Ефавиренц (ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Ефавиренц 400 mg ВД, прилаган съвместно с вориконазол 200 mg ДПД Ефавиренц 300 mg ВД, прилаган съвместно с вориконазол 400 mg ДПД	Ефавиренц C_{max} ↑ 38% Ефавиренц AUC_T ↑ 44% Вориконазол C_{max} ↓ 61% Вориконазол AUC_T ↓ 77% В сравнение с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц C_{max} ↔ Ефавиренц AUC_T ↑ 17% В сравнение с вориконазол 200 mg ДПД, Вориконазол C_{max} ↑ 23% Вориконазол AUC_T ↓ 7%	Приложението на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц 400 mg ВД или по-високи е противопоказано (вижте точка 4.3) Вориконазол може да бъде прилаган съвместно с ефавиренц, ако поддържащата доза на вориконазол се повиши до 400 mg ДПД, а дозата ефавиренц се понижи до 300 mg ВД. Когато лечението с вориконазол се спре, трябва да бъде възстановена първоначалната доза ефавиренц (вижте точки 4.2 и 4.4).
Ерго алкалоиди (включително, но не само: ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучено, вероятно е вориконазол да повиши плазмените концентрации на ерго-алкалоидите и да причини ерготизъм.	Противопоказано (вижте точка 4.3)
Луразидон	Въпреки че не е проучено,	Противопоказано (вж. точка

[CYP3A4 субстрат]	съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на луразидон.	4.3).
Налоксегол [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на налоксегол.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Рифабутин [мощен CYP450 индуктор]	300 mg ВД Вориконазол C_{max} ↓ 69% Вориконазол AUC_T ↓ 78% 300 mg ВД (прилаган съвместно с вориконазол 350 mg ДПД)* Сравнен с вориконазол 200 mg ДПД, Вориконазол C_{max} ↓ 4% Вориконазол AUC_T ↓ 32% 300 mg ВД (прилаган съвместно с вориконазол 400 mg ДПД)* Рифабутин C_{max} ↑ 195% Рифабутин AUC_T ↑ 331% Сравнен с вориконазол 200 mg ДПД, Вориконазол C_{max} ↑ 104% Вориконазол AUC_T ↑ 87%	Съвместната употреба на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата не превишава риска. Поддържащата доза вориконазол може да бъде повишена до 5 mg/kg интравенозно ДПД или от 200 mg до 350 mg перорално ДПД (100 mg до 200 mg перорално ДПД при пациенти с под 40 kg) (вижте точка 4.2). Препоръчва се внимателно проследяване на пълната кръвна картина и за нежелани реакции, когато рифабутин се приема съвместно с вориконазол.
Рифампицин (600 mg ВД) [мощен CYP450]	Вориконазол C_{max} ↓ 93% Вориконазол AUC_T ↓ 96%	Противопоказано (вижте точка 4.3)
Ритонавир (протеазен инхибитор) [мощен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Висока доза (400 mg ДПД) Ритонавир C_{max} и AUC_T ↔ Вориконазол C_{max} ↓ 66% Вориконазол AUC_T ↓ 82% Ниска доза (100 mg ДПД)* Ритонавир C_{max} ↓ 25% Ритонавир AUC_T ↓ 13% Вориконазол C_{max} ↓ 24% Вориконазол AUC_T ↓ 39%	Съвместното приложение на вориконазол и високи дози ритонавир (400 mg и по-високи ДПД) е противопоказано (вижте точка 4.3). Съвместното приложение на вориконазол и ниски дози ритонавир (100 mg ДПД) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск на пациента не оправдава приложението на вориконазол.

Жълт кантарион [CYP450 индуктор; P- gr индуктор] 300 mg ТПД (прилаган съвместно с еднократна доза вориконазол 400 mg)	В независимо публикувано проучване, Вориконазол $AUC_{0-\infty} \downarrow 59\%$	Противопоказано (вижте точка 4.3)
Толваптан [CYP3A субстрат]	Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на толваптан.	Противопоказано (вижте точка 4.3)
Венетоклакс [CYP3A субстрат]	Въпреки че не е проучено, има вероятност вориконазол значимо да повиши плазмените концентрации на венетоклакс.	Едновременно приложение на вориконазол е противопоказано в началото и по време на фазата на титриране на дозата венетоклакс (вижте точка 4.3). Необходимо е намаляване на дозата венетоклакс, както е указано в продуктова информация, по време на приложение на установената дневна доза; препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на токсичност.
Флуконазол (200 mg ВД) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол $C_{max} \uparrow 57\%$ Вориконазол $AUC_t \uparrow 79\%$ Флуконазол C_{max} НО Флуконазол AUC_t НО	Не е установено понижаване на дозата и/или честота на дозирание, което да елиминира този ефект. Препоръчва се проследяване на вориконазол- свързаните нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.



Фенитоин [CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор] 300 mg ВД 300 mg ВД (прилаган съвместно с вориконазол 400 mg ДПД)*	Вориконазол C_{max} ↓ 49% Вориконазол AUC_t ↓ 69% Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC_t ↑ 81% Сравнен с вориконазол 200 mg ДПД, Вориконазол C_{max} ↑ 34% Вориконазол AUC_t ↑ 39%	Съвместното приложение на вориконазол и фенитоин трябва да се избягва, освен ако ползите не превишават риска. Препоръчва се внимателно проследяване на плазмените нива на фенитоин. Фенитоин може да бъде прилаган съвместно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол се повиши до 5 mg/kg IV ДПД или от 200 mg до 400 mg перорално ДПД, (100 mg до 200 mg перорално ДПД при пациенти под 40 kg) (вижте точка 4.2).
Летермовир [индуктор на CYP2C9 и CYP2C19]	Вориконазол C_{max} ↓ 39% Вориконазол AUC_{0-12} ↓ 44% Вориконазол C_{12} ↓ 51%	Ако съвместното приложение на вориконазол с летермовир не може да бъде избегнато, следете за загуба на ефективност на вориконазол.
Гласдегиб [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегиб и да увеличи риска от удължаване на QTc.	Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва често проследяване на ЕКГ (вж. точка 4.4).
Инхибитори на тирозин киназа (включително, но не само: акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб,	Въпреки че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на инхибитори на тирозин киназа, които се метаболизират от CYP3A4.	Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва намаляване на дозата на инхибитора на тирозин киназа и внимателно клинично проследяване (вж. точка 4.4).
Антикоагуланти Варфарин (30 mg еднократна доза, съвместно прилаган с 300 mg ДПД вориконазол) [CYP2C9 субстрат] Други перорални кумарини (включително, но не само: фенпрокумон, аценокумарол)	Максималното повишаване на протромбиновото време е било приблизително 2 пъти. Въпреки че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да причини удължаване на протромбиновото време.	Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи антикоагулационни тестове, като дозата на антикоагулантите трябва да се адаптира подходящо.



Ивакафтор [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, вориконазол вероятно ще повиши плазмените концентрации на ивакафтор с риск от повишена честота на нежелани реакции.	Препоръчва се понижаване на дозата на ивакафтор.
Бензодиазепини [CYP3A4 субстрати] Мидазолам (0,05 mg/kg IV единична доза) Мидазолам (7,5 mg перорално единична доза) Други бензодиазепини (включително, но не само: триазолам, алпразолам)	В независимо публикувано проучване, Мидазолам AUC _{0-∞} ↑ 3,7 пъти В независимо публикувано проучване, Мидазолам C _{max} ↑ 3,8 пъти Мидазолам AUC _{0-∞} ↑ 10,3 пъти Въпреки че не е проучено, вероятно е вориконазол да повиши плазмените концентрации на други бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4 и водят до удължаване на седативния ефект.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на бензодиазепините.



Имуносупресанти [CYP3A4 субстрати]		
Сиролимус (2 mg еднократна доза)	В независимо публикувано проучване, Сиролимус C_{max} ↑ 6,6 пъти Сиролимус $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 пъти	Съвместното приложение на вориконазол и сиролимус е противопоказано (вижте точка 4.3).
Еверолимус [също P-gP субстрат]	Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на еверолимус.	Едновременното приложение на вориконазол и еверолимус не е препоръчително, тъй като се очаква вориконазол да повиши значително концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).
Циклоспорин (при стабилни реципиенти на бъбречна трансплантация, получаващи хронична циклоспоринова терапия)	Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_t ↑ 70%	При започване на лечение с вориконазол при пациенти, които вече приемат циклоспорин се препоръчва дозата циклоспорин да бъде намалена наполовина, а нивата на циклоспорин да бъдат внимателно проследявани. Повишените нива на циклоспорин се асоциират с нефротоксичност. <u>При</u> <u>прекръпяване на лечението с</u> <u>вориконазол, нивата на</u> <u>циклоспорин трябва да бъдат</u> <u>внимателно проследявани, а</u> <u>дозата да бъде повишавана</u> <u>както е необходимо.</u>
Такролимус (0,1 mg/kg еднократна доза)	Такролимус C_{max} ↑ 117% Такролимус AUC_t ↑ 221%	При започване на лечение с вориконазол при пациенти, които вече приемат такролимус се препоръчва дозата такролимус да бъде намалена до една трета от първоначалната доза, а нивата на такролимус да бъдат внимателно проследявани. Повишените нива на такролимус се асоциират с нефротоксичност. <u>При прекръпяване на лечението</u> <u>с вориконазол, нивата на</u> <u>такролимус трябва да бъдат</u> <u>внимателно проследявани, а</u> <u>дозата да бъде повишавана</u> <u>както е необходимо.</u>



Дългодействащи опиати [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg еднократна доза)	В независимо публикувано проучване, Оксикодон C_{max} ↑ 1,7 пъти Оксикодон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 пъти	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на оксикодон и другите дългодействащи опиати, метаболизирани от CYP3A4 (напр. хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на свързаните с опиатите нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C_{max} ↑ 31% R-метадон (активен) AUC_t ↑ 47% S-метадон C_{max} ↑ 65% S-метадон AUC_t ↑ 103%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QTc интервала. Може да е необходимо понижаване на дозата на метадон.
Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) [CYP2C9 субстрати] Ибупрофен (400 mg еднократна доза) Диклофенак (50 mg еднократна доза)	S-Ибупрофен C_{max} ↑ 20% S-Ибупрофен $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Диклофенак C_{max} ↑ 114% Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции, свързани с НСПВС. Може да е необходимо понижаване на дозата на НСПВС.
Омепразол (40 mg ВД)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]	Омепразол C_{max} ↑ 116% Омепразол AUC_t ↑ 280% Вориконазол C_{max} ↑ 15% Вориконазол AUC_t ↑ 41% Други инхибитори на протонната помпа, които са субстрати на CYP2C19 могат също да бъдат инхибирани от вориконазол и може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.	Не се препоръчва адаптиране на дозата на вориконазол. При започване на лечение с вориконазол при пациенти, които вече приемат дози омепразол от 40 mg или по-високи се препоръчва дозата омепразол да бъде намалена наполовина.
Перорални контрацептиви* [CYP3A4 субстрат; CYP2C19 инхибитор] Норетистерон/ Етинилестрадиол (1 mg/0,035 mg ВД)	Етинилестрадиол C_{max} ↑ 36% Етинилестрадиол AUC_t ↑ 61% Норетистерон C_{max} ↑ 15% Норетистерон AUC_t ↑ 53% Вориконазол C_{max} ↑ 14% Вориконазол AUC_t ↑ 46%	Препоръчва се проследяване за нежелани реакции, свързани с пероралните контрацептиви, в допълнение към тези, свързани с вориконазол.



Краткодействащи опиати [CYP3A4 субстрати] Алфентанил (20 µg/kg еднократна доза, прилагана съвместно с налоксон) Фентанил (5 µg/kg еднократна доза)	В независимо публикувано проучване, Алфентанил AUC_{0-∞} ↑ 6 пъти В независимо публикувано проучване, Фентанил AUC_{0-∞} ↑ 1,34 пъти	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил или други краткодействащи опиати, сходни по структура с алфентанил и метаболизирани от CYP3A4 (напр. сулфентанил). Препоръчва се разширено и често проследяване за респираторна депресия и други, свързани с опиатите нежелани реакции.
Статини (напр. ловастатин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучено, вероятно е вориконазол да повиши плазмените концентрации на статините, които са метаболизирани от CYP3A4, и може да доведе до рабдомиолиза.	Ако съпътстващото приложение на вориконазол със статини, които се метаболизират от CYP3A4, не може да се избегне, трябва да се обмисли понижаване на дозата на статините.
Сулфонилурейни производни (включително, но не само: толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]	Въпреки че не е проучено, вероятно е вориконазол да повиши плазмените концентрации на сулфонилурейните производни и да причини хипогликемия.	Препоръчва се внимателно проследяване на кръвната захар. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфонилурейните производни.
Винка алкалоиди (включително, но не само: винкрестин и винбластин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучено, вероятно е вориконазол да повиши плазмените концентрации на винка алкалоидите и да причини невротоксичност.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на винка алкалоидите.
Други ХИВ протеазни инхибитори (включително, но не само: саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [CYP3A4 субстрати и инхибитори]	Не е клинично проучено. <i>In vitro</i> проучвания показват, че вориконазол може да инхибира метаболизма на ХИВ протеазните инхибитори и метаболизмът на вориконазол също може да бъде инхибиран от ХИВ протеазните инхибитори.	Може да се наложи внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и да е необходима корекция на дозата.
Други ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) (включително, но не само: делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е клинично проучено. <i>In vitro</i> проучвания показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от ННИОТ и вориконазол може да инхибира метаболизма на ННИОТ. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от ННИОТ.	Може да се наложи внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и да е необходима корекция на дозата.



Третиноин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, вориконазол може да повиши концентрациите на третиноин и да увеличи риска от нежелани реакции (псевдотумор церебри, хиперкалциемия).	Препоръчва се коригиране на дозата третиноин по време на лечението с вориконазол и след неговото прекратяване.
Циметидин (400 mg ДПД) [неспецифичен CYP450 инхибитор, повишаващ стомашното pH]	Вориконазол C_{max} ↑ 18% Вориконазол AUC_t ↑ 23%	Няма корекция на дозата.
Дигоксин (0,25 mg ВД) [P-gp субстрат]	Дигоксин C_{max} ↔ Дигоксин AUC_t ↔	Няма корекция на дозата.
Индинавир (800 mg ТПД) [CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Индинавир C_{max} ↔ Индинавир AUC_t ↔ Вориконазол C_{max} ↔ Вориконазол AUC_t ↔	Няма корекция на дозата.
Макролидни антибиотици Еритромицин (1 g ДПД) [CYP3A4 инхибитор] Азитромицин (500 mg ВД)	Вориконазол C_{max} и AUC_t ↔ Вориконазол C_{max} и AUC_t ↔ Ефектът на вориконазол и върху еритромицин, и върху азитромицин не е известен.	Няма корекция на дозата.
Микофенолова киселина (1 g еднократна доза) [субстрат на UDP-глюкоронил трансфераза]	Микофенолова киселина C_{max} ↔ Микофенолова киселина AUC_t ↔	Няма корекция на дозата.
Кортикостероиди Преднизолон (60 mg еднократна доза) [CYP3A4 субстрат]	Преднизолон C_{max} ↑ 11% Преднизолон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Няма корекция на дозата. Пациентите на дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (включително инхалационни кортикостероиди, напр. будезонид и интраназални кортикостероиди) трябва да бъдат внимателно наблюдавани за дисфункция на кората на надбъбречната жлеза както по време на лечението, така и при прекратяване на приема на вориконазол (вижте точка 4.4)
Ранитидин (150 mg ДПД) [повишава стомашното pH]	Вориконазол C_{max} и AUC_t ↔	Няма корекция на дозата.

Флуклоксацилин [индуктор на CYP450]	Съобщава се за значително намалени плазмени концентрации на вориконазол.	Ако не може да се избегне съпътстващо приложение на вориконазол с флуклоксацилин, трябва да се следи за потенциална загуба на ефикасност на вориконазол (напр. чрез терапевтичен лекарствен мониторинг); може да е необходимо увеличаване на дозата вориконазол.
--	--	--

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма налични достатъчно данни за приложението на вориконазол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Вориконазол не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако ползата за майката отчетливо надвишава потенциалния риск за плода.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва винаги да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Екскрецията на вориконазол в кърмата не е проучена. Кърменето трябва да се преустанови при започване на лечение с вориконазол.

Фертилитет

При проучване при животни не е демонстрирано увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Вориконазол повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Той може да причини преходни и обратими промени в зрението, включително замъглено зрение, променено/засилено зрително възприятие и/или фотофобия.

Пациентите трябва да избягват потенциално опасните дейности като шофиране или работа с машини докато имат тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на вориконазол при възрастни се основава на интегрирана база данни за безопасността при повече от 2 000 субекта (включително 1 603 възрастни пациенти при терапевтичните изпитвания) и допълнително 270 възрастни при профилактичните изпитвания. Това представлява хетерогенна популация, която включва пациенти със злокачествени хематологични заболявания, инфектирани с ХИВ пациенти с езофагеална кандидоза и рефрактерни гъбични инфекции, не-неутропенични пациенти с кандидемия или аспергилоза и здрави доброволци.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са зрително нарушение, пирексия, обрив, повръщане, гадене, диария, главоболие, периферен оток, отклонения в изследванията на чернодробната функция, респираторен дистрес и болка в корема.

Тежестта на нежеланите реакции обичайно е лека до умерена. Не са наблюдавани клинично значими различия в данните за безопасност, анализирани въз основа на възраст, раса или пол.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу, тъй като повечето от проучванията са открити, са изброени всички причинно свързани нежелани реакции и тяхната категория по честота при 1 873 възрастни от сборните терапевтични (1603) и профилактични (270) проучвания според системно-органната класификация и събразно честотата.

Категориите по честота са представени както следва: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); Много редки ($< 1/10\,000$); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са посочени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани реакции, съобщавани при лица, приемали вориконазол:

Система орган клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Синузит	Псевдомембранозен колит		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Сквамозно-клетъчен карцином (включително кожен СКК <i>in situ</i> или болест на Bowen) *,**			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Агранулоцитоза ¹ , панцитопения, тромбоцитопения ² , левкопения, анемия	Костно-мозъчна недостатъчност, лимфаденопатия, еозинофилия	Дисеминирана вътресъдова коагулация	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	Анафилактична реакция	
Ендокринни нарушения			Адренокортикална недостатъчност, хипотиреозидизъм	Хипертиреозидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	Периферен оток	Хипогликемия, хипокалиемия, хипонатриемия			
Психични нарушения		Депресия, халюцинации, тревожност, безсъние, възбуда, състояние на обърканост			
Нарушения на нервната система	Главоболие	Конвулсии, синкоп, тремор, хипертония ³ , парестезия, сънливост, замаяност	Оток на мозъка, енцефалопатия ⁴ , екстрапирамидно нарушение ⁵ , периферна невропатия, атаксия, хипоестезия, дисгеузия	Чернодробна енцефалопатия, Синдром на Гиле-Баре, нистагъм	
Нарушения на очите	Зрително нарушение ⁶	Кръвоизлив в ретината	Нарушение на зрителния нерв ⁷	Атрофия на зрителния	

Система орган клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
			папиларен оток ⁸ , окулогирозна криза, диплопия, склерит, блефарит	нерв, помътняване на роговицата	
Нарушения на ухото и лабиринта			Намаление на слуха, вертиго, тинитус		
Сърдечни нарушения		Надкамерна аритмия, тахикардия, брадикардия	Камерни фибрилации, камерни екстрасистоли, камерна тахикардия, удължаване на QTc интервала на електрокардиограма, надкамерна тахикардия	Полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes), пълен атриовентрикуларен блок, бедрен блок, нодален ритъм	
Съдови нарушения		Хипотония, флебит	Тромбофлебит, лимфангит		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Респираторен дистрес ⁹	Остър респираторен дистрес синдром, белодробен оток			
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, болка в корема, гадене	Хейлит, диспепсия, запек, гингивит	Перитонит, панкреатит, оток на езика, дуоденит, гастроентерит, глосит		
Чернодробни нарушения	Отклонения в резултатите от изследванията на чернодробната функция	Жълтеница, холестатична жълтеница, хепатит ¹⁰	Чернодробна недостатъчност, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Ексфолиативен дерматит, алопекция, макуло-папулозен обрив, пруритус, еритема, фототоксичност**	Синдром на Стивънс-Джонсън ⁸ , пурпура, уртикария, алергичен дерматит, папулозен обрив, макулозен обрив, екзема	Токсична епидермална некролиза ⁸ , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ⁸ , ангиоедем, актинична кератоза*, псевдопорфирия, еритема мултиформе, псориазис,	Кожен еритематозен лупус*, ефелиди*, лентиги*

Система орган клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
				лекарствен обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болки в гърба	Артрит, периостит*, **		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Остра бъбречна недостатъчност, хематурия	Бъбречна тубулна некроза, протеинурия, нефрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Болка в гърдите, оток на лицето ¹¹ , астения, студени тръпки	Реакция на мястото на инфузия, грипозно заболяване		
Изследвания		Повишен креатинин в кръвта	Повишена урея в кръвта, повишен холестерол в кръвта		

НЛР, установени в постмаркетинговия период

**Категорията по честота е базирана на обсервационно проучване с използване на данни от реалната клинична практика от източници на вторични данни в Швеция

¹ Включва фебрилна неутропения и неутропения.

² Включва имунна тромбоцитопенична пурпура.

³ Включва ригидност на врата и тетания.

⁴ Включва хипоксично-исхемична енцефалопатия и метаболитна енцефалопатия.

⁵ Включва акатизия и паркинсонизъм.

⁶ Вижте параграф „Зрителни нарушения“ в точка 4.8.

⁷ При постмаркетинговото приложение е съобщаван продължителен неврит на очния нерв. Вижте точка 4.4.

⁸ Вижте точка 4.4.

⁹ Включва диспнея и диспнея при физическо усилие.

¹⁰ Включва лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане, токсичен хепатит, хепатоцелуларно увреждане и хепатотоксичност.

¹¹ Включва периорбитален оток, оток на устните и оток на устата.

Описание на избрани нежелани реакции

Зрителни нарушения

При клиничните изпитвания на вориконазол зрителните нарушения (включително замъглено зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, цветна слепота, цианопсия, нарушение на очите, виждане на ореоли около светлинни източници, нощна слепота, осцилопсия, фотопсия, сцинтилиращ скотом, намалена зрителна острота, ярко виждане, дефект в зрителното поле, помътняване на стъкловидното тяло и ксантопсия) са били много чести. Тези зрителни нарушения са били преходни и напълно обратими, като повечето от тях са отшумявали спонтанно в рамките на 60 минути и не са били свързани с дълготрайни последствия. Съществуват доказателства за отслабване на тези ефекти при многократно дозиране на вориконазол. Обичайно зрителните нарушения са били леки, рядко са водили до преустановяване на лечението и не се асоциират с дълготрайни последствия. Зрителните нарушения могат да се асоциират с по-високи плазмени концентрации и/или дози. Механизмът на действие е неизвестен, въпреки че мястото на действие е най-вероятно в ретината. В проучване при здрави доброволци, изследващо влиянието на вориконазол върху функцията на ретината, вориконазол е предизвикал намаление на амплитудата на вълните на електроретинограмата (ЕРГ). ЕРГ измерва електричния потенциал в ретината. ЕРГ промените не са прогресирали в рамките на 29-дневно лечение и са били напълно обратими след спиране

на вориконазол.

Има постмаркетингови съобщения за продължителни зрителни нежелани събития (вижте точка 4.4).

Дерматологични реакции

Дерматологичните реакции са били много чести при пациенти, лекувани с вориконазол в клиничните изпитвания, но тези пациенти са имали сериозни подлежащи заболявания и са получавали множество съпътстващи лекарствени продукти. Повечето от обривите са били леки до умерени по тежест. По време на лечението с вориконазол пациентите са развивали тежки кожни нежелани реакции (ТКНР), включително Синдром на Стивънс-Джонсън (ССДж) (нечесто), токсична епидермална некролиза (ТЕН) (рядко), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) (рядко) и еритема мултиформе (рядко) (вж. точка 4.4).

Ако пациент развие обрив, той трябва да бъде проследяван отблизо и, ако лезиите прогресират, лечението с вориконазол трябва да се преустанови.

Съобщавани са реакции на фоточувствителност, като ефелиди, лентиго и актинична кератоза, особено при дългосрочно лечение (вижте също точка 4.4).

Има съобщения за сквамозно-клетъчен карцином (включително кожен СКК *in situ* или болест на Bowen) при пациенти, лекувани с вориконазол за дълъг период от време; механизмът не е установен (вижте точка 4.4).

Изследвания на чернодробната функция

Средната честота на повишение на трансаминазите $>3 \times \text{ULN}$ (което не е задължително да представлява нежелано събитие) в клиничната програма на вориконазол е 18,0% (319/1,768) при възрастни и 25,8% (73/283) при педиатрични субекти, които получават вориконазол в сборните проучвания за терапевтична и профилактична употреба. Отклоненията при изследванията на чернодробната функция могат да се свържат с по-високи плазмени концентрации и/или дози. Повечето от отклоненията в чернодробните функционални показатели или отшумяват по време на лечението без адаптиране на дозата, или след адаптиране на дозата, включително преустановяване на лечението.

Вориконазол се асоциира със случаи на сериозна чернодробна токсичност при пациенти с други сериозни подлежащи заболявания. Това включва случаи на жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност, водеща до смърт (вижте точка 4.4).

Реакции, свързани с инфузията

По време на инфузия на вориконазол в интравенозна форма при здрави доброволци са възникнали реакции от анафилактичен тип, включително зачервяване, температура, изпотяване, тахикардия, стягане в гърдите, диспнея, прилошаване, гадене, пруритус и обрив. Симптомите са се появили веднага след започване на инфузията (вижте точка 4.4).

Профилактика

При открито, сравнително, многоцентрово проучване, сравняващо вориконазол и итраконазол като първична профилактика при възрастни и юноши, реципиенти на алогенна ТХСК без предшестваща доказана или вероятна ИГИ, за трайното спиране на вориконазол поради нежелани събития се съобщава при 39,3% от участниците, в сравнение с 39,6% от участниците в рамото на итраконазол. Възникналите при лечението чернодробни нежелани събития са довели до трайно спиране на изпитваното лекарство при 50 субекта (21,4%), лекувани с вориконазол и за 18 субекта (7,1%), лекувани с итраконазол.

Педиатрична популация

Безопасността на вориконазол е проучена при 288 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години (169) и от 12 до <18 години (119), които са получавали вориконазол като профилактика (183) и за терапевтична употреба (105) в клиничните проучвания. Безопасността на вориконазол е изследвана също при допълнителен брой от 158 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години в програми за милосърдна употреба. Като цяло профилът на безопасност на вориконазол при педиатричната популация е бил сходен с този при възрастни. Наблюдавана е обаче тенденция към по-висока честота на повишаване на

чернодробните ензими, съобщавани като нежелани събития в клиничните изпитвания при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни (14,2% повишени трансаминази при педиатрични пациенти в сравнение с 5,3% при възрастни). Постмаркетинговите данни предполагат, че може да има повече прояви на кожни реакции (особено еритема) при педиатричната популация в сравнение с възрастните. При 22 пациенти на възраст под 2 години, които са приемали вориконазол в програми за милосърдна употреба са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции (за които връзка с вориконазол не може да бъде изключена): реакция на фоточувствителност (1), аритмия (1), панкреатит (1), повишен билирубин в кръвта (1), повишени чернодробни ензими (1), обрив (1) и папиларен едем (1). Има постмаркетингови съобщения за панкреатит при педиатрични пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При клиничните изпитвания има 3 случая на случайно предозиране. Всички са настъпили при педиатрични пациенти, които са получили до пет пъти по-висока от препоръчваната интравенозна доза вориконазол. Съобщава се за единична реакция на фотофобия с продължителност 10 минути. Няма известен антидот на вориконазол.

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min. Клирънсът на венозния носител SBE- β -CD при хемодиализа е 55 ml/min. В случай на предозиране хемодиализата може да помогне за отстраняване на вориконазол и SBE- β -CD от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системно приложение, триазолови деривати, АТС код: J02AC03

Механизъм на действие

Вориконазол е триазолов антимикотичен агент. Първичният механизъм на действие на вориконазол е инхибиране на гъбичното цитохром P-450-медирано 14 алфа-ланостерол диметилиране, основна стъпка при ергостероловия биосинтез при гъбите. Акумулирането на 14 алфа-метилстероли корелира с последващата загуба на ергостерол в гъбичната клетъчна мембрана и може да бъде отговорно за антимикотичната активност на вориконазол. Установено е, че вориконазол е по-селективен към гъбичните цитохром P-450 ензими, отколкото към различни цитохром P-450 ензимни системи при бозайниците.

Клинична ефикасност и безопасност

In vitro вориконазол показва широк спектър на противогъбична активност с противогъбично действие към *Candida* щамове (включително резистентните на флуконазол *C. krusei* и резистентните щамове на *C. glabrata* и *C. albicans*) и фунгицидна активност към всички изследвани *Aspergillus* щамове. В допълнение, вориконазол показва *in vitro* фунгицидна активност към развиващи се гъбични патогени, включително такива като *Scedosporium* или *Fusarium*, които имат ограничена чувствителност към съществуващите противогъбични агенти. Клинична ефикасност, дефинирана като частичен или пълен отговор е установена за *Aspergillus*

spp. включително *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., включително *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* и ограничен брой *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., включително *S. apiospermum*, *S. prolificans* и *Fusarium* spp.

Други лекувани микотични инфекции (често или с частичен, или с пълен отговор) включват изолирани случаи на инфекции с *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. включително *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon* spp. включително *T. beigelii* инфекции.

In vitro активност срещу клинични изолати е наблюдавана за *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. и *Histoplasma capsulatum*, като при повечето случаи е наблюдавано инхибиране при концентрации на вориконазол в диапазона от 0,05 до 2 µg/ml.

Наблюдавана е *in vitro* активност срещу патогените *Curvularia* spp. и *Sporothrix* spp., но клиничната значимост е неизвестна.

Гранични стойности

Проби за гъбични култури и други специфични лабораторни изследвания (серологични, хистопатологични) трябва да бъдат взети преди започване на лечението с цел изолиране и идентифициране на причиняващите микроорганизми. Лечението може да бъде започнато преди получаване на резултатите от културите и другите лабораторни изследвания, но след получаване на тези резултати лечението на инфекцията трябва да бъде адаптирано по съответния начин.

Най-честите причинители на инфекции при хората включват *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, като при всички тях вориконазол обикновено показва минимална инхибираща концентрация (МИК) по-ниска от 1 mg/L.

In vitro активността на вориконазол към видовете *Candida* обаче не е еднаква. По-специално при *C. glabrata*, МИК на вориконазол при флуконазол-резистентни изолати са пропорционално по-високи от тези при флуконазол-чувствителни изолати. По тази причина трябва да се направи всичко възможно да се идентифицират щамовете *Candida*. При наличие на тестове за чувствителност към противогъбични средства, резултатите за МИК могат да се интерпретират чрез критериите за гранични стойности, установени от Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

EUCAST гранични стойности

<i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i> щамове	МИК гранични стойности (mg/L)	
	≤S (Чувствителен)	>R (Резистентен)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Недостатъчно доказателства	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida guilliermondii</i> ²	IE	IE
Несвързани с вида гранични стойности за <i>Candida</i> ³	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	IE ⁵	IE ⁵
Несвързани с вида гранични стойности ⁶	IE	IE

¹ Щамове със стойности на МИК над граничната стойност за чувствителен/междиен (S/I) са редки или все още липсват съобщения. Тестовите за идентичност и чувствителност към противогъбични средства на такива изолати трябва да бъдат повторени и ако резултатите се потвърдят, изолатите трябва да се изпратят на референтна лаборатория. До получаване на доказателства относно клиничния отговор за потвърдени изолати с МИК над настоящата гранична стойност за резистентност те трябва да се докладват като резистентни. Клиничен отговор 76% се постига при инфекции, причинени от видовете, изброени по-долу, когато МИК са по-ниски или равни на епидемиологичните гранични стойности. Поради това дивият тип популации на *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* се считат за чувствителни.

² Епидемиологичните гранични стойности (epidemiological cut-off values, ECOFF) за тези видове като цяло са по-високи за *C. albicans*.

³ Несвързаните с вида гранични стойности са определени главно на базата на ФК/ФД данни и са независими от разпределението на МИК на конкретни видове *Candida*. Те са предназначени за използване само за микроорганизми, които нямат конкретни гранични стойности.

⁴ Областта на техническа несигурност (area of technical uncertainty, ATU) е 2. Докладвайте като R със следния коментар: „В някои клинични ситуации (форми на неинвазивни инфекции) вориконазол може да се използва, при условие че е гарантирана достатъчна експозиция“.

⁵ ECOFF за тези видове като цяло са едно двукратно разреждане по-високи, отколкото за *A. fumigatus*.

⁶ Несвързани с вида гранични стойности не са установени.

Клиничен опит

Успешният резултат в тази част се дефинира като пълен или частичен терапевтичен отговор.

Aspergillus инфекции – ефикасност при пациенти с аспергилоза и с лоша прогноза

Вориконазол има *in vitro* фунгицидна активност срещу *Aspergillus* spp. Ефикасността и преживяемостта при първичното лечение на остра инвазивна аспергилоза с вориконазол спрямо конвенционално лечение с амфотерицин В е установена в рандомизирано, многоцентрово, открито проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици. Вориконазол е прилаган интравенозно в натоварваща доза от 6 mg/kg на всеки 12 часа за първите 24 часа, последвано от поддържаща доза от 4 mg/kg на 12 часа за най-малко 7 дни.

След това може да се премине на лечение с перорална форма в доза от 200 mg на 12 часа. Медианата на продължителността на лечението с интравенозен вориконазол е била 10 дни (диапазон 2 – 85 дни). След лечение с интравенозен вориконазол, медианната продължителност на лечението с перорален вориконазол е била 76 дни (диапазон 2 – 232 дни).

Задоволителен цялостен отговор (пълно или частично обратно развитие на всички съответстващи на заболяването симптоми и белези и първоначално установени рентгенови/бронхоскопски промени) е наблюдаван при 53% от лекуваните с вориконазол пациенти в сравнение с 31% от пациентите, лекувани с компаратора. Преживяемостта към ден 84 е статистически значимо по-висока при вориконазол, отколкото при сравнителното лечение, а по отношение на времето до настъпване на смърт и времето до прекъсване на лечението поради прояви на токсичност, проучването показва клинична и статистически значима полза от вориконазол.

Това проучване потвърждава данните от по-ранно проспективно проучване, при което е наблюдаван положителен резултат при лица с рискови фактори за лоша прогноза, включително тези с реакции на отхвърляне на транспланта, и в частност при мозъчни инфекции (обикновено свързани с почти 100% смъртност).

Проучванията са включвали аспергилоза на мозъка, синусите, белите дробове и дисеминирана аспергилоза при пациенти с трансплантация на костен мозък и големи органи, злокачествени хематологични заболявания, рак и СПИН.

Кандидемия при пациенти без неутропения

Ефикасността на вориконазол в сравнение с терапевтична схема, включваща амфотерицин В, последван от флуконазол при първично лечение на кандидемия е демонстрирана в отворено сравнително проучване. В проучването са включени триста и седемдесет пациента без неутропения (на възраст над 12 години) с документирана кандидемия, 248 от които са били лекувани с вориконазол. Девет пациента в групата, лекувана с вориконазол, и пет в групата, лекувана с амфотерицин В, последван от флуконазол са имали микологично доказана инфекция на дълбоките тъкани.

Пациенти с бъбречна недостатъчност са били изключени от това проучване. Средната продължителност на лечението е била 15 дни и в двете терапевтични рамена. В първичния анализ успешният терапевтичен отговор (оценката е направена от Комисия за анализ на данните (Data Review Committee, DRC) на сляпо спрямо изпитвания лекарствен продукт) се дефинира като обратно развитие/ подобрене на всички клинични белези и симптоми на инфекция с ерадикация на *Candida* от кръвта и инфектираните дълбоки тъкани 12 седмици след края на лечението. Пациентите, които не са били оценени 12 седмици след края на лечението са били причислени към категорията неуспешно лечение. В този анализ успешен терапевтичен отговор е отчетен при 41% от пациентите и в двете терапевтични рамена.

При вторичния анализ, при който са използвани данните на DRC в крайния срок, позволяващ оценка на резултатите (в края на лечението или 2, 6 или 12 седмици след края на лечението) вориконазол и терапевтичния режим, включващ амфотерицин В, последван от флуконазол са показали терапевтичен успех при съответно 65% и 71% от пациентите.

Оценката на изследователя за успешен резултат във всеки от тези срокове е показана в следната таблица.

Срок	Вориконазол (N=248)	Амфотерицин В → Флуконазол (N=122)
В края на лечението	178 (72 %)	88 (72 %)
2 седмици след края на лечението	125 (50 %)	62 (51 %)
6 седмици след края на лечението	104 (42 %)	55 (45 %)
12 седмици след края на лечението	104 (42 %)	51 (42 %)

Сериозни рефрактерни *Candida* инфекции

Проучването включва 55 пациенти със сериозни рефрактерни системни *Candida* инфекции (включително кандидемия, дисеминирана и други инвазивни кандидози), при които предходно антимикотично лечение, по-специално с флуконазол е било неефективно. Успешен терапевтичен отговор е наблюдаван при 24 пациенти (при 15 – пълен, при 9 – частичен). При флуконазол-резистентни щамове, принадлежащи към *albicans*, успешен резултат е отчетен при 3/3 случая с *C. krusei* (пълен отговор) и при 6/8 с *C. glabrata* (5 с пълен отговор, 1 с частичен отговор) инфекции. Данните за клинична ефикасност са подкрепени от ограничени данни за чувствителност.

Scedosporium и *Fusarium* инфекции

Установено е, че вориконазол е ефективен срещу следните редки причинители на микоза: *Scedosporium* spp.: Успешен отговор към лечение с вориконазол е наблюдаван при 16 (6 с пълен, 10 с частичен отговор) от 28 пациенти с *S. apiospermum* и при 2 (и двата с частичен отговор) от 7 пациенти с *S. prolificans* инфекция. В допълнение, успешен отговор е наблюдаван при 1 от 3 пациенти с инфекции, причинени от повече от един микроорганизъм включително *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Седем (3 с пълен, 4 с частичен отговор) от 17 пациенти са лекувани успешно с вориконазол. От тези 7 пациенти: 3 са имали очна инфекция, 1 е имал инфекция на синусите и 3 са имали дисеминирана инфекция. Допълнителни четирима пациенти с фузариоза са имали инфекция, причинена от няколко микроорганизма, при 2 от тях е отчетен успешен резултат. Повечето от пациентите, лекувани с вориконазол за горепосочените инфекции са били с непоносимост или рефрактерност към предшестващо антимикотично лечение.

Първична профилактика на инвазивни гъбични инфекции – ефикасност при реципиенти на ТХСК без предшестваща, доказана или вероятна ИГИ

Вориконазол е сравнен с итраконазол като първична профилактика в условията на открито, сравнително, многоцентрово проучване при възрастни и юноши, които са реципиенти на алогенна ТХСК без предшестваща, доказана или вероятна ИГИ.

Успехът се дефинира като способност за продължаване на профилактиката с изпитваното лекарство за 100 дни след ТХСК (без спиране за >14 дни) и преживяемост без наличие на доказана или вероятна ИГИ за период от 180 дни след ТХСК. Модифицираната предвидена за лечение група (МПЛГ) включва 465 реципиенти на ТХСК, като 45% от пациентите имат ОМЛ (остра миелогенна левкемия).

От всички пациенти, 58% са подложени на схеми за миелоаблативна подготовка. Профилактика с изпитваното лекарство започва веднага след ТХСК: 224 получават вориконазол и 241 получават итраконазол. Медианната продължителност на профилактиката с изпитваното лекарство е 96 дни при вориконазол и 68 дни при итраконазол в модифицираната предвидена за лечение група (МПЛГ).

Честотата на успех и другите вторични крайни точки са представени в таблицата по-долу:

Крайна точка на проучването	Вориконазол N=224	Итраконазол N=241	Разлика в съотношението и 95% доверителен интервал (ДИ)	P- стойност
Успех към Ден 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Успех към Ден 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Завършени най-малко 100 дни профилактика с изпитваното лекарство	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Преживели към Ден 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Развили доказани или вероятни ИГИ до Ден 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Развили доказани или вероятни ИГИ до Ден 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Развили доказани или вероятни ИГИ по време на прием на изпитваното лекарство	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Първична крайна точка на проучването

**Разлики, представени като съотношение, 95% ДИ и р-стойности, получени след корекция за рандомизиране.

Честотата на поява на ИГИ до Ден 180 и първичната крайна точка на проучването, която е Успех към Ден 180, съответно при пациентите с ОМЛ и на схеми за миелоаблативна подготовка са представени в следната таблица:

ОМЛ (остра миелоидна левкемия)

Крайни точки на проучването	Вориконазол (N=98)	Итраконазол (N=109)	Разлики в съотношенията и 95% доверителен интервал (ДИ)
Поява на ИГИ – Ден 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Успех към Ден 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)*

*Първична крайна точка на проучването

**С използване на 5% допустима разлика е доказана не по-малка ефикасност

***Разлики в съотношенията, 95% ДИ, получен след корекция за рандомизиране

Схеми за миелоаблативна подготовка

Крайни точки на проучването	Вориконазол (N=125)	Итраконазол (N=143)	Разлики в съотношенията и 95% доверителен интервал (ДИ)
Поява на ИГИ – Ден 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Успех към Ден 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

*Първична крайна точка на проучването

**С използване на 5% допустима разлика е доказана не по-малка ефикасност

*** Разлики в съотношенията, 95% ДИ, получен след корекция за рандомизиране

Вторична профилактика на ИГИ – ефикасност при реципиенти на ТХСК с доказана или вероятна предшестваща ИГИ

Вориконазол е проучен като вторична профилактика в рамките на открито, несравнително, многоцентрово проучване при възрастни реципиенти на алогенна ТХСК с доказана или вероятна предшестваща ИГИ. Първичната крайна точка е честотата на поява на доказана и вероятна ИГИ през първата година след ТХСК. Модифицираната предвидена за лечение група (MITT) включва 40 пациенти с предшестваща ИГИ, от които 31 с аспергилоза, 5 с кандидоза и 4 с други ИГИ. Медианната продължителност на профилактика с изпитваното лекарство е 95,5 дни в модифицираната предвидена за лечение група (МПЛГ).

Доказани или вероятни ИГИ са развили 7,5% (3/40) от пациентите през първата година след ТХСК, от които един случай на кандидемия, един на скедоспориоза (и двата случая са рецидиви на предходни ИГИ) и един случай на зигомикоза. Преживяемостта до Ден 180 е 80,0% (32/40), а до 1 година е 70,0% (28/40).

Продължителност на лечението

При клинични изпитвания 705 пациенти са лекувани с вориконазол за повече от 12 седмици, като 164 пациенти са получавали вориконазол над 6 месеца.

Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QTc интервала

Едно плацебо контролирано, рандомизирано кръстосано проучване с единична доза е проведено с цел оценка на ефекта върху QTc интервала при здрави доброволци с три перорални дози вориконазол и кетоконазол. Плацебо коригираното средно максимално удължаване на QTc спрямо изходната стойност след 800, 1200 и 1600 mg вориконазол е било съответно 5,1, 4,8 и 8,2 msec, а след 800 mg кетоконазол -7,0 msec. Нито един участник в която и да е група не е получил удължаване на QTc ≥ 60 msec спрямо изходната стойност. При нито едно лице този интервал не е надхвърлил потенциалния клинично значим праг от 500 msec.

Педиатрична популация

Петдесет и трима педиатрични пациенти на възраст от 2 до <18 години са лекувани с вориконазол в условията на две проспективни, открити, несравнителни, многоцентри клинични изпитвания. В едното проучване са участвали 31 пациенти с възможна, доказана или вероятна инвазивна аспергилоза (ИА), от които 14 пациенти са имали доказана или вероятна ИА и са били включени в МПЛГ анализите за ефикасност. Във второто проучване са били включени 22 пациенти с инвазивна кандидоза, включващи кандидемия (ИКВК) и езофагеална кандидоза (ЕК), при които се е изисквало или първично, или спасително лечение, като от тях 17 са били включени в МПЛГ анализите за ефикасност. При пациентите с ИА общата степен на глобален отговор на 6-ата седмица е била 64,3% (9/14), степента на глобален отговор е била 40% (2/5) при пациентите на възраст от 2 до <12 години и 77,8% (7/9) при пациентите от 12 до <18 години. При пациенти с ИКВК степента на глобален отговор в края на лечението е била 85,7% (6/7), а при пациентите с ЕК степента на глобален отговор в края на лечението е била 70% (7/10). Общата степен на отговор (сборно за ИКВК и ЕК) е била 88,9% (8/9) при тези на възраст от 2 до <12 години и 62,5% (5/8) за тези от 12 до <18 години.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В 10 терапевтични проучвания медианните стойности на средната и максималната плазмена концентрация при отделни пациенти по време на проучването са били съответно 2425 ng/ ml (интерквартилен диапазон 1193 до 4380 ng/ ml) и 3742 ng/ ml (интерквартилен диапазон 2027 ng/ ml до 6302 ng/ ml). Не е установена позитивна връзка между средната, максималната и минималната плазмена концентрация на вориконазол и ефикасността при терапевтични проучвания и тази връзка не е проучена в изследванията за профилактика.

Анализ на връзката фармакокинетика-фармакодинамика на данните от клинични проучвания показва позитивна връзка между плазмените концентрации на вориконазол и отклоненията в изследванията на функцията на черния дроб и зрителните нарушения. Не са проучени корекции на дозата в изследванията за профилактика.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи фармакокинетични характеристики

Фармакокинетиката на вориконазол е определена при здрави лица, специфични популации и пациенти. По време на перорално приложение на 200 mg или 300 mg два пъти дневно за 14 дни при пациенти с риск от аспергилоза (главно пациенти със злокачествени новообразувания на лимфната и хемопоетичната тъкан), наблюдаваните фармакокинетични характеристики – бърза и значителна абсорбция, кумулация и нелинейна фармакокинетика, съответстват на тези, наблюдавани при здрави субекти.

Фармакокинетиката на вориконазол е нелинейна поради насищане на неговия метаболизъм. При повишаване на дозата се наблюдава по-голямо от пропорционалното нарастване на експозицията. Изчислено е, че увеличаването на пероралната доза от 200 mg два пъти дневно на 300 mg два пъти дневно води до средно 2,5-кратно увеличение на експозицията (AUC_T). Пероралната поддържаща доза от 200 mg (или 100 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 3 mg/kg i.v.. Пероралната поддържаща доза от 300 mg (или 150 mg при пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 4 mg/kg i.v.. Ако се приложат препоръчителните интравенозни или перорални натоварващи дози, в рамките на първите 24 часа от приложението се достигат плазмени концентрации, близки до стационарните. Без приложение на натоварваща доза, натрупването се осъществява чрез многократно приложение два пъти дневно, при което стационарните плазмени концентрации на вориконазол за повечето субекти се достигат към 6-тия ден.

Абсорбция

След перорално приложение вориконазол се абсорбира бързо и почти изцяло, като максималните плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1-2 часа след дозиране. Абсолютната бионаличност на вориконазол след перорално приложение е приблизително 96%. При многократно дозиране на вориконазол съвместно с богата на мазнини храна, C_{max} и AUC_T се понижават съответно с 34% и 24%. Абсорбцията на вориконазол не се повлиява от промени в стомашното pH.

Разпределение

Обемът на разпределение на вориконазол в стабилно състояние се оценява на 4,6 l/kg, което предполага екстензивно разпределение в тъканите. Свързването с плазмените протеини се оценява на 58%.

Пробите от гръбначно-мозъчната течност на осем пациента, включени в програма за милосърдна употреба, показват установими концентрации на вориконазол при всички пациенти.

Биотрансформация

In vitro проучванията показват, че вориконазол се метаболизира от цитохром P450 изоензимите CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4.

Интериндивидуалните различия във фармакокинетиката на вориконазол са големи.

In vivo проучванията показват, че CYP2C19 участва съществено в метаболизма на вориконазол. Този ензим проявява генетичен полиморфизъм. Например, 15-20% от азиатското население се очаква да са слаби метаболитатори. При бялата и черната раса честотата на слаби



метаболизатори е 3-5%. Проучвания, проведени при здрави субекти от бялата раса и японци, показват, че при слабите метаболизатори се наблюдава средно 4 пъти по-висока експозиция (AUC) на вориконазол, отколкото при съответните им хомозиготни екстензивни метаболизатори.

При субектите, които са хетерозиготни екстензивни метаболизатори се наблюдава средно 2 пъти по-висока експозиция на вориконазол в сравнение със съответните им хомозиготни екстензивни метаболизатори.

Основният метаболит на вориконазол е N-оксид, който представлява 72% от циркулиращите радиоактивно маркирани метаболити в плазмата. Този метаболит има минимална антимикотична активност и не допринася за общата ефикасност на вориконазол.

Елиминиране

Вориконазол се елиминира чрез чернодробен метаболизъм, като по-малко от 2% от дозата се екскретира в непроменен вид в урината.

След приложение на радиоактивно маркирана доза вориконазол приблизително 80% от радиоактивността се открива в урината при многократно интравенозно приложение и 83% в урината след многократно перорално дозиране. По-голямата част (>94 %) от общата радиоактивност се екскретира в рамките на първите 96 часа както след перорално, така и след интравенозно дозиране.

Терминалният полуживот на вориконазол зависи от дозата и е приблизително 6 часа при 200 mg (перорално).

Поради нелинейната фармакокинетика, терминалният полуживот няма значение за предопределяне на кумулирането или елиминирането на вориконазол.

Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Пол

При проучване на многократно перорално приложение, C_{max} и AUC_t при здрави млади жени са били съответно 83% и 113% по-високи, отколкото при здрави млади мъже (18-45 години). В същото проучване не са наблюдавани значими разлики при C_{max} и AUC_t при здрави мъже в старческа възраст и здрави жени в старческа възраст (≥ 65 години).

В клиничната програма не е извършвано адаптиране на дозата въз основа на пола. Профилът на безопасност и плазмените концентрации, наблюдавани при мъже и жени пациенти са били сходни. Поради това, не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

Пациенти в старческа възраст

При проучване на многократно перорално приложение C_{max} и AUC_t при здрави мъже в старческа възраст (≥ 65 години) са били съответно 61% и 86% по-високи от тези при здрави млади мъже (18-45 години). Не са наблюдавани значими разлики при C_{max} и AUC_t между здрави жени в старческа възраст (≥ 65 години) и здрави млади жени (18-45 години).

При терапевтичните проучвания не е извършвано адаптиране на дозата въз основа на възрастта. Наблюдавана е връзка между плазмените концентрации и възрастта. Профилът на безопасност на вориконазол при млади и при пациенти в старческа възраст е сходен, и поради това, не се налага адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вижте точка 4.2).

Педиатрична популация

Препоръчителната доза при деца и юноши се основава върху популационен фармакокинетичен анализ на данни, получени при 112 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години и 26 имунокомпрометирани пациенти юноши на възраст от 12 до <17 години. При 3 фармакокинетични проучвания са оценени многократно интравенозни дози от 3, 4, 6, 7 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократно перорални дози (като е използван прах за перорална суспензия) от 4 mg/kg, 6 mg/kg и 200 mg два пъти дневно. При едно проучване при юноши е оценена интравенозна натоварваща доза от 6 mg/kg i.v. два пъти дневно на Ден 1, последвана от 4 mg/kg интравенозно два пъти дневно и 300 mg перорални таблетки. Голяма интериндивидуална вариабилност е наблюдавана при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни. Сравнение на фармакокинетичните данни при педиатричната и популацията при възрастни показва, че предвидената обща експозиция (AUC_t) при деца след приложение на 9 mg/kg i.v.

натоварваща доза е сравнима с тази при възрастни след натоварваща доза от 6 mg/kg i.v. . Предвидената обща експозиция при деца след приложение на поддържащи интравенозни дози от 4 и 8 mg/kg два пъти дневно е била сравнима с тази при възрастни съответно след 3 и 4 mg/kg i.v. два пъти дневно. Предвидената обща експозиция при деца след перорална поддържаща доза от 9 mg/kg (максимално 350 mg) два пъти дневно е била сравнима с тази при възрастни след 200 mg перорално два пъти дневно. Интравенозна доза от 8 mg/kg предоставя експозиция на вориконазол приблизително 2 пъти по-висока, отколкото при перорална доза от 9 mg/kg .

По-високата поддържаща интравенозна доза при педиатричните пациенти в сравнение с възрастни отразяват по-високия елиминационен капацитет при педиатричните пациенти, в резултат на по-голямото съотношение на масата на черния дроб към телесната маса. Пероралната бионаличност може обаче да бъде ограничена при деца с малабсорбция и с много ниско телесно тегло на тяхната възраст. В такъв случай се препоръчва интравенозно приложение на вориконазол.

Експозицията на вориконазол при повечето пациенти юноши е била сравнима с тази при възрастни, които са приемали същите дози. Въпреки това, по-ниска експозиция на вориконазол е наблюдавана при някои млади юноши с ниско телесно тегло в сравнение с възрастни. Вероятно е тези пациенти да метаболизират вориконазол по-сходно с метаболизма при деца, отколкото с този при възрастни. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, юноши на възраст от 12 до 14 години с телесно тегло под 50 kg трябва да приемат дозата при деца (точка 4.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (нива на серумен креатинин $> 2,5 \text{ mg/dl}$), се наблюдава натрупване на интравенозния носител SBE- β -CD (вижте точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

След еднократна перорална доза (200 mg) AUC е 233% по-високо при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh A и B) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Свързването на вориконазол с плазмените протеини не е повлияно от увредената чернодробна функция.

При проучване на многократно дозиране AUC_t е била сходна при субекти с умерена чернодробна цироза (Child-Pugh B) при поддържаща доза от 100 mg два пъти дневно и при субекти с нормална чернодробна функция при 200 mg два пъти дневно. Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh C) (вижте точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно дозиране на вориконазол показват, че прицелният орган е черният дроб.

Хепатотоксичност се наблюдава при плазмени експозиции, сходни с тези при терапевтични дози при хора, както и при останалите антимикотични агенти. При плъхове, мишки и кучета вориконазол също причинява и леки промени в надбъбречните жлези.

Конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, генотоксичност или карциногенен потенциал не разкриват особен риск при хора.

При репродуктивни проучвания вориконазол е показал тератогенен потенциал при плъхове и е бил ембриотоксичен при зайци при системни експозиции равни на тези при хора при терапевтични дози.

При пре- и постнатални проучвания за разработване при плъхове при експозиция по-ниска от тази при хора при терапевтични дози, вориконазол удължава продължителността на гестацията и родовата дейност и предизвиква дистокия с последваща майчина смъртност и понижена перинатална преживяемост на новородените. Ефектите върху периода на раждане са вероятно медиирани от видово-специфични механизми, включително понижено ниво на естрадиоловите нива, и съответстват на тези, наблюдавани при други азолови антимикотични агенти. Приложението на вориконазол не е предизвикало увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове при експозиции сходни с тези при хора при терапевтични дози.

Предклиничните данни от проучванията за токсичност при многократно приложение за интравенозния носител SBE- β -CD показват, че основните ефекти са вакуолизация на епитела на уринарния тракт и активация на макрофагите в черния дроб и белите дробове. Лекарите трябва

да имат предвид потенциалната свръхчувствителност на интравенозната форма, тъй като резултатът от максимизирания тест върху морски свинчета (guinea pig maximization test, GPMT) е бил положителен. Стандартните проучвания за генотоксичност и репродуктивност с помощното вещество SBE- β -CD не показват специфичен риск при хора. Не са проведени изследвания за канцерогенност със SBE- β -CD. Доказано е, че онечистване в SBE- β -CD е алкилиращ мутагенен агент с данни за канцерогенност при гризачи. Това онечистване трябва да се счита за вещество с канцерогенен потенциал при хора. Вземайки предвид тези данни продължителността на лечението с интравенозната форма не трябва да надвишава 6 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сулфобутил етер бета-циклодекстрин натрий (SBECD)

6.2 Несъвместимости

Вориконазол разтвор не трябва да се прилага в една и съща система или канюла едновременно с други инфузионни лекарствени средства. Системата трябва да се проверява, за да гарантира приключването на инфузията. След като приключи инфузията с вориконазол, системата може да се използва за приложение на други интравенозни продукти.

Кръвни продукти и краткотрайна инфузия на концентрирани разтвори на електролити:
Електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия трябва да бъдат коригирани преди започване на терапия с вориконазол (вижте точки 4.2 и 4.4). Вориконазол не трябва да се прилага съвместно с никой кръвен продукт или краткотрайна инфузия на концентрирани разтвори на електролити, дори ако двете вливания протичат в отделни системи.

Общо парентерално хранене: Общото парентерално хранене (ОПХ) не трябва да се прекратява, когато се предписва с вориконазол, но трябва да се влива през отделна система. Ако се прилага чрез катетър с няколко лумена, ОПХ трябва да се прилага в различен порт от този, използван за вориконазол. Вориконазол не трябва да се разрежда с 4,2% натриев бикарбонат за интравенозна инфузия. Съвместимостта с други концентрации не е известна.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

От микробиологична гледна точка веднъж разтворен, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, отговорността за срока и условията на съхранение преди употреба е на потребителя, като обикновено срокът не трябва да бъде по-дълъг от 24 часа при температура от 2°C до 8°C (в хладилник), освен ако разтварянето не е направено в контролирани и валидирани асептични условия.

Химичната и физичната стабилност на приготвения разтвор е доказана за 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условия на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

В една опаковка: 50 ml флакон от прозрачно стъкло Тип I с бромбутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка и със синьо пластмасово капаче.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Прахът за инфузионен разтвор е необходимо да се разтвори в 19 ml вода за инжекции или в 19 ml 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид за инфузия, за да се получи обем за изтегляне от 20 ml бистър концентрат, съдържащ 10 mg/ml вориконазол. Изхвърлете флакона вориконазол, ако вакуумът не изтегли разтворителя във флакона. Препоръчва се да се използва стандартна (неавтоматична) спринцовка от 20 ml, за да се осигури точно количество (19,0 ml) вода за инжекции или (9 mg/ml [0,9%]) натриев хлорид за инфузия. Този лекарствен продукт е само за еднократно приложение и всяко неизползвано количество трябва да се изхвърли. Трябва да се използва само бистър разтвор без видими частици.

За да се приложи, необходимото количество разреден концентрат се прибавя към някой от препоръчаните съвместими инфузионни разтвори, (изброени в таблицата по-долу), за да се получи краен разтвор на вориконазол, съдържащ 0,5-5 mg/ml вориконазол.

Приготвеният разтвор може да бъде разреден с:

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор
- Натриев лактат за интравенозна инфузия
- 5% глюкоза и разтвор на Рингер-лактат за интравенозна инфузия
- 5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид инфузионен разтвор
- 5% глюкоза разтвор за интравенозна инфузия
- 5% глюкоза в 20 mEq калиев хлорид разтвор за интравенозна инфузия
- 0,45% натриев хлорид инфузионен разтвор
- 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид инфузионен разтвор

Съвместимостта на вориконазол с други разтворители, освен изброените по-горе или в точка 6.2 е неизвестна.

Ако необходимият обем вориконазол концентрат, съгласно описанието в таблицата по-долу, изисква употребата на няколко флакона, за да осигури подходящата доза за определено телесно тегло е необходимо да се използват няколко набора за инфузия. За всеки набор трябва да се следват инструкциите за разтваряне, разреждане и прилагане. Всеки набор е за еднократна употреба.

Ако е необходим повече от един флакон, всеки използван индивидуален флакон трябва да се прилага, като се използва отделен стерилен сак с натриев хлорид.

За прилагане отчупващият се порт на дъното на сака трябва да се отвори и инфузионната система да се свърже и обезвъздуши. Съдържанието на сака за инфузия е готово за започване на инфузията.

Сакът за инфузия трябва да бъде проверен, за да е сигурно, че цялото съдържание на сака е влято, особено ако същата венозна система ще се използва за последваща инфузия на други лекарства. В сака за инфузия не бива да се въвеждат други добавки.

Необходими количества вориконазол концентрат 10 mg/ml.



Телесно тегло (kg)	Количества вориконазол концентрат (10 mg/ml) необходими при:				
	Доза 3 mg/kg (брой флакони)	Доза 4 mg/kg (брой флакони)	Доза 6 mg/kg (брой флакони)	Доза 8 mg/kg (брой флакони)	Доза 9 mg/kg (брой флакони)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Накрая на листовката за пациента е предоставена допълнителна информация за медицинските или здравните специалисти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos street,
3011 Limassol,
Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20210165

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 юни 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2024

