

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210165
Разрешение №	13-02-2026
BG/MA/MP -	71182
Одобрение №	/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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.
Осмолалитетът 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 хемопоестични 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 112 имунокомпрометирани пациенти



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 подобрене. 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 имunosупресията. В случай на продължаваща имunosупресия 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 200 mg на всеки 12 часа.



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 (sulfobuthyl-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.

Противопоказано е едновременното приложение на вориконазол с лекарствени продукти, чиито метаболизъм е силно зависим от CYP3A4 и чиито високи плазмени концентрации се свързват със сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5):

- терфенадин, астемизол
- цизаприд
- пимозид, луразидон
- хинидин
- ивабрадин
- ерго-алкалоиди (напр. ерготамин, дихидроерготамин)
- сиролимус



- налоксегол
- толваптан
- финеренон
- венетоклакс: противопоказано е едновременното приложение в началото и по време на фазата на титриране на дозата венетоклакс.

Противопоказано е едновременното приложение на вориконазол с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 и значимо понижават плазмените концентрации на вориконазол:

- Противопоказано е едновременното приложение с рифампицин, карбамазепин, барбитурати с дълготрайно действие, напр. фенобарбитал и жълт кантарион (вж. точка 4.5).

- Ефавиренц:

Противопоказано е едновременното приложение на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц 400 mg веднъж дневно или по-високи (вж. точка 4.5). За информация относно едновременното приложение на вориконазол с по-ниски дози ефавиренц вижте точка 4.4.

- Ритонавир:

Противопоказано е едновременното приложение с високи дози ритонавир (400 mg и повече два пъти дневно) (вж. точка 4.5). За информация относно едновременното приложение с по-ниски дози ритонавир вижте точка 4.4.

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 проаритмични 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, лентиго, 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).

- Сквамозноклетъчен кожен карцином (СКК)

При пациенти, някои от които са съобщили за преходни фототоксични реакции, има съобщения за сквамозноклетъчен 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 сквамозноклетъчен 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 спрял.

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, свързването 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. Трябва да се наблюдава за еволюция към СКК, при тази популация от пациенти се изискват строги мерки за фотозащита.



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“), подредени по терапевтичен клас. Посоката на стрелката за всеки фармакодинамичен параметър се основава на 90% доверителен интервал на средно геометричното съотношение между в рамките на (↔), под (↓) или над (↑) границите 80-125%. Звездата (*) показва двупосочно взаимодействие. AUC_τ, AUC_t и AUC_{0-∞} представят площта под кривата на един дозов интервал, от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки при едновременно приложение
Антиациди		
Циметидин (400 mg BID) [неспецифичен CYP450 инхибитор и повишава pH в стомаха]	Вориконазол C _{max} ↑ 18% Вориконазол AUC _τ ↑ 23%	Няма корекция на дозата
Омепразол (40 mg QD)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]	Омепразол C _{max} ↑ 116% Омепразол AUC _τ ↑ 280% Вориконазол C _{max} ↑ 15% Вориконазол AUC _τ ↑ 41% Други инхибитори на протонната помпа, които са субстрати на CYP2C19, също може да се инхибират от вориконазол и това може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти	Не се препоръчва корекция на дозата на вориконазол. При започване на лечение с вориконазол при пациенти, които вече приемат омепразол в дози 40 mg или по-високи, се препоръчва дозата на омепразол да бъде намалена наполовина.
Ранитидин (150 mg BID) [повишава pH в стомаха]	Вориконазол C _{max} и AUC _τ ↔	Няма корекция на дозата
Антиаритмици		
Дигоксин (0,25 mg QD) [P-gp субстрат]	Дигоксин C _{max} ↔ Дигоксин AUC _τ ↔	Няма корекция на дозата
Хинидин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на хинидин може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Антибактериални средства		
Flucloxacillin [CYP450 inducer] Флуклоксацилин [CYP450 индуктор]	Съобщава се за значително понижени плазмени концентрации на вориконазол.	Ако не може да се избегне съпътстващо приложение на вориконазол с флуклоксацилин, проследявайте за потенциална загуба на ефикасност на вориконазол (напр. чрез терапевтичен лекарствен мониторинг); може да е необходимо повишаване на дозата на вориконазол.
Макролидни антибиотици		
Азитромицин (500 mg QD) Еритромицин (1 g BID)	Вориконазол C _{max} и AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} и AUC _τ ↔	Няма корекция на дозата



[CYP3A4 инхибитор]	Ефектът на вориконазол върху еритромицин или азитромицин не е известен.	
Рифабутин [моцнен CYP450 индуктор] 300 mg QD 300 mg QD (едновременно приложение с вориконазол 350 mg BID)* 300 mg QD (едновременно приложение с вориконазол 400 mg BID)*	Вориконазол C _{max} ↓ 69% Вориконазол AUC _τ ↓ 78% В сравнение с вориконазол 200 mg BID C _{max} на вориконазол ↓ 4% AUC _τ на вориконазол ↓ 32% Рифабутин C _{max} ↑ 195% Рифабутин AUC _τ ↑ 331% В сравнение с вориконазол 200 mg BID C _{max} на вориконазол ↑ 104% AUC _τ на вориконазол ↑ 87%	Трябва да се избягва съпътстващата употреба на вориконазол и рифабутин, освен ако ползата надвишава риска. Поддържащата доза вориконазол може да бъде повишена до 5 mg/kg интравенозно BID или от 200 mg до 350 mg перорално BID (100 mg до 200 mg перорално BID при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.2). Препоръчва се внимателно проследяване на пълната кръвна картина и на нежеланите реакции, свързани с рифабутин (напр. увеит) при едновременно приложение на рифабутин с вориконазол.
Рифампицин (600 mg QD) [моцнен CYP450 индуктор]	Вориконазол C _{max} ↓ 93% Вориконазол AUC _τ ↓ 96%	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Противоракови средства		
Гласдегиб [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегиб и да увеличи риска от удължаване на QTc интервала.	Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва често наблюдение на ЕКГ (вж. точка 4.4)
Третиноин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол може да повиши концентрациите на третиноин и да увеличи риска от нежелани реакции (доброкачествена вътречерепна хипертензия, хиперкалциемия).	Препоръчва се корекция на дозата на третиноин по време на лечението с вориконазол и след неговото прекратяване.
Инхибитори на тирозин киназа (включително, но не само: акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, 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 препоръчват намаляване на дозата на инхибитора на тирозин киназа и внимателно клинично проследяване (вж. точка 4.4).



Венетоклак [CYP3A субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно ще повиши плазмените концентрации на венетоклак.	Съпътстващото приложение на вориконазол е противопоказано при започване и по време на фазата на титриране на дозата на венетоклак (вж. точка 4.3). Необходимо е намаляване на дозата венетоклак съгласно указанията в информацията за предписване при постоянен ежедневен прием; препоръчва се внимателно проследяване за признаци на токсичност.
Vinca алкалоиди (включително, но не само: винкристин и винбластин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на vinca алкалоидите и да предизвика невротоксичност.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на vinca алкалоидите.
Антикоагуланти		
Варфарин (30 mg единична доза, приложена едновременно с 300 mg BID вориконазол) [CYP2C9 субстрат]	Максималното удължаване на протромбиновото време е приблизително 2 пъти.	Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи изследвания на коагулацията, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира съответно.
Други перорални кумарини (включително, но не само: фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да доведе до удължаване на протромбиновото време.	
Антиконвулсанти		
Карбамазепин и дългодействащи барбитурати (включително, но не само: фенобарбитал, мефобарбитал) [мощни CYP450 индуктори]	Въпреки че не е проучвано, карбамазепин и дългодействащи барбитурати вероятно ще понижат значително плазмените концентрации на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Фенитоин [CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор]	Вориконазол C _{max} ↓ 49% Вориконазол AUC _τ ↓ 69%	Трябва да се избягва съпътстващата употреба на вориконазол и фенитоин, освен ако ползата надвишава риска. Препоръчва се внимателно проследяване на плазмените нива на фенитоин.
300 mg QD	Фенитоин C _{max} ↑ 67% Фенитоин AUC _τ ↑ 81%	Фенитоин може да се прилага едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол е повишена до 5 mg/kg интравенозно BID или от 200 mg до 400 mg перорално BID (100 mg до 200 mg перорално BID при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.3).
300 mg QD (едновременно приложение с вориконазол 400 mg BID)*	В сравнение с вориконазол 200 mg BID C _{max} на вориконазол ↑ 34% AUC _τ на вориконазол ↑ 39%	
Антидиабетични средства		



Сулфонилурейни производни (включително, но не само: толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на сулфонилурейните производни и да предизвика хипогликемия.	Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата сулфонилурейните производни.
Антимикотици		
Флуконазол (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C _{max} ↑ 57% Вориконазол AUC _τ ↑ 79% Флуконазол C _{max} ND Флуконазол AUC _τ ND	Понижената доза и/или честотата на прилагане на вориконазол и флуконазол, които биха елиминирали този ефект, не са установени. Препоръчва се проследяване за свързаните с вориконазол нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол
Антихистамини		
Астемизол [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на астемизол може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Терфенадин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на терфенадин може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Лекарства срещу ХИВ		
Индинавир (800 mg TID) [CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Индинавир C _{max} ↔ Индинавир AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} ↔ Вориконазол AUC _τ ↔	Няма корекция на дозата
Ритонавир (протеазен инхибитор) [мощен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Висока доза (400 mg BID) Ниска доза (100 mg BID)*	Ритонавир C _{max} и AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} ↓ 66% Вориконазол AUC _τ ↓ 82% Ритонавир C _{max} ↓ 25% Ритонавир AUC _τ ↓ 13% Вориконазол C _{max} ↓ 24% Вориконазол AUC _τ ↓ 39%	Едновременното приложение на вориконазол и високи дози ритонавир (400 mg и по-високи BID) е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на вориконазол и нискодозов ритонавир (100 mg BID) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск при пациента оправдава употребата на вориконазол



<p>Други протеазни инхибитори срещу ХИВ (включително, но не само: саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [CYP3A4 субстрати и инхибитори]</p>	<p>Не е проучвано клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че вориконазол може да инхибира метаболизма на протеазните инхибитори срещу ХИВ и метаболизмът на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от протеазните инхибитори срещу ХИВ.</p>	<p>Внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и може да е необходима корекция на дозата.</p>
<p>Ефавиренц (ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI)) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат]</p> <p>Ефавиренц 400 mg QD, прилаган едновременно с вориконазол 200 mg BID*</p> <p>Ефавиренц 300 mg QD, приложен едновременно с вориконазол 400 mg BID*</p>	<p>Ефавиренц C_{max} ↑ 38% Ефавиренц AUC_τ ↑ 44% Вориконазол C_{max} ↓ 61% Вориконазол AUC_τ ↓ 77%</p> <p>В сравнение с ефавиренц 600 mg QD, C_{max} на ефавиренц ↔ AUC_τ на ефавиренц ↑ 17%</p> <p>В сравнение с вориконазол 200 mg BID C_{max} на вориконазол ↑ 23% AUC_τ на вориконазол ↓ 7%</p>	<p>Употребата на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц 400 mg QD или по-високи е противопоказано (вж. точка 4.3).</p> <p>Вориконазол може да се прилага едновременно с ефавиренц, ако поддържащата доза вориконазол е повишена до 400 mg BID и дозата на ефавиренц е понижена до 300 mg QD. Когато лечението с вориконазол се спре, трябва да се възстанови първоначалната доза на ефавиренц (вж. точки 4.2 и 4.4).</p>
<p>Други ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) (включително, но не само: делапирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]</p>	<p>Не е проучвано клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от NNRTI и вориконазол може да инхибира метаболизма на NNRTI. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от NNRTI.</p>	<p>Внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и може да е необходима корекция на дозата.</p>
<p>Антипсихотици</p>		
<p>Луразидон [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно значително ще повиши плазмените концентрации на луразидон.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<p>Пимозид [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на пимозид може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<p>Противовирусни лекарства</p>		



Летермовир [CYP2C9 и CYP2C19 индуктор]	Вориконазол Стах ↓ 39% Вориконазол AUC0-12 ↓ 44% Вориконазол C12 ↓ 51%	Ако съпътстващо приложение на вориконазол с летермовир не може да се избегне, проследявайте за загуба на ефикасността на вориконазол.
Бензодиазепини		
[CYP3A4 субстрати] Мидазолам (0,05 mg/kg интравенозно единична доза) Мидазолам (7,5 mg перорално единична доза) Други бензодиазепини (включително, но не само: триазолам, алпразолам)	В независимо публикувано проучване AUC0-∞ на мидазолам ↑ 3,7 пъти В независимо публикувано проучване Стах на мидазолам ↑ 3,8 пъти AUC0-∞ на мидазолам ↑ 10,3 пъти Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на други бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4, и да доведе до удължаване на седативния ефект.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата бензодиазепини.
Средства, повлияващи сърдечно-съдовата система		
Ивабрадин [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на ивабрадин може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Потенциатори на трансмембрания регулатор на проводимостта при кистозна фиброза		
Ивакафтор [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно ще повиши плазмените концентрации на ивакафтор с риск от повишаване на нежеланите реакции.	Препоръчва се намаляване на дозата ивакафтор.
Ерго-производни		
Ерго-алкалоиди (включително, но не само: ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на ергоалкалоидите и да доведе до ерготизъм	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Лекарства, повлияващи мотилитета на стомашно-чревния тракт		
Цизаприд [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на цизаприд може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на torsades de pointes.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Билкови лекарства		



<p>Жълт кантарион [CYP450 индуктор; P-<i>gp</i> индуктор] 300 mg TID (прилаган едновременно с вориконазол 400 mg единична доза)</p>	<p>В независимо публикувано проучване AUC_{0-∞} на вориконазол ↓ 59%</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<p>Имуносупресори</p>		
<p>[CYP3A4 субстрати] Циклоспорин (при стабилни реципиенти на бъбречна трансплантация, получаващи хронична терапия с циклоспорин)</p>	<p>Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_t ↑ 70%</p>	<p>При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага циклоспорин, се препоръчва дозата на циклоспорин да се намали наполовина и внимателно да се проследяват нивата на циклоспорин. Повишените нива на циклоспорин са свързани с нефротоксичност. При преустановяване на приема на вориконазол нивата на циклоспорин трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши според необходимостта.</p>
<p>Еверолимус [също P-<i>gp</i> субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно значително ще повиши плазмените концентрации на еверолимус.</p>	<p>Едновременното приложение на вориконазол и еверолимус не се препоръчва, тъй като се очаква вориконазол да повиши значително концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).</p>
<p>Сиролимус (2 mg единична доза)</p>	<p>В независимо публикувано проучване C_{max} на сиролимус ↑ 6,6 пъти AUC_{0-∞} на сиролимус ↑ 11 пъти</p>	<p>Едновременното приложение на вориконазол и сиролимус е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<p>Такролимус (0,1 mg/kg единична доза)</p>	<p>C_{max} на такролимус ↑ 117% AUC_t на такролимус ↑ 221%</p>	<p>При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага такролимус, се препоръчва дозата на такролимус да се понижи до една трета от първоначалната доза и нивата на такролимус внимателно да се проследяват. Повишените нива на такролимус се свързват с нефротоксичност. При преустановяване на приема на вориконазол нивата на такролимус трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши според необходимостта.</p>



		проследяват внимателно и дозата да се повиши според необходимостта.
Микофенолова киселина (1 g единична доза) [субстрат на UDP глюкоронил трансфераза]	Микофенолова киселина C _{max} ↔ Микофенолова киселина AUC _t ↔	Няма корекция на дозата
Антидислипидемични лекарства/инхибитори на HMG-CoA редуктаза		
Статини (напр., ловастатин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на статините, които се метаболизират 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 статин.
Нестероидни селективни антагонисти на минералкортикоидния рецептор		
Финеренон [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на финеренон.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)		
[CYP2C9 субстрати] Ибупрофен (400 mg единична доза) Диклофенак (50 mg единична доза)	S-ибупрофен C _{max} ↑ 20% S-ибупрофен AUC _{0-∞} ↑ 100% Диклофенак C _{max} ↑ 114% Диклофенак AUC _{0-∞} ↑ 78% %	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Опиоиди		
Дългодействащи опиати [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване C _{max} на оксикодон ↑ 1,7 пъти AUC _{0-∞} на оксикодон ↑ 3,6 пъти	Трябва да се обмисли намаляване на дозата оксикодон и други опиати с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4 (напр. хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на свързани с опиатите нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg QD) [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 намаляване на дозата на метадон.



<p>Краткодействащи опиати [CYP3A4 субстрати]</p> <p>Алфентанил (20 µg/kg единична доза, прилагана съпътстващо с налоксон)</p> <p>Фентанил (5 µg/kg единична доза)</p>	<p>В независимо публикувано проучване, AUC_{0-∞} на алфентанил ↑ 6 пъти</p> <p>В независимо публикувано проучване, AUC_{0-∞} на фентанил ↑ 1,34 пъти</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други опиати с краткосрочно действие, които са сходни по структура на алфентанил и метаболизирани от CYP3A4 (напр. суфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други свързани с опиатите нежелани реакции.</p>
<p>Антагонисти на опиоидните рецептори</p>		
<p>Налоксегол [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на налоксегол.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<p>Перорални контрацептиви</p>		
<p>Перорални контрацептиви* [CYP3A4 субстрат; CYP2C19 инхибитор] Норетистерон/етинилестради ол (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>Етинилестрадиол C_{max} ↑ 36% Етинилестрадиол AUC_τ ↑ 61% Норетистерон C_{max} ↑ 15% Норетистерон AUC_τ ↑ 53% Вориконазол C_{max} ↑ 14% Вориконазол AUC_τ ↑ 46%</p>	<p>Препоръчва се проследяване за нежелани реакции, свързани с перорални контрацептиви, в допълнение към тези на вориконазол.</p>
<p>Стероиди</p>		
<p>Кортикостероиди</p> <p>Преднизолон (60 mg единична доза) [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Преднизолон C_{max} ↑ 11% Преднизолон AUC_{0-∞} ↑ 34%</p>	<p>Няма корекция на дозата</p> <p>Пациентите, получаващи дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (включително инхалаторни кортикостероиди, напр. будезонид, и интраназални кортикостероиди), трябва да се проследяват внимателно за дисфункция на надбъбречния кортекс както по време на лечение, така и при преустановяване на вориконазол (вж. точка 4.4)</p>
<p>Антагонисти на рецептора на вазопресин</p>		
<p>Толваптан [CYP3A субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно значително ще повиши плазмените концентрации на толваптан.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3).</p>



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 събрано 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 ($\geq 1/100\ 000$ до $< 1/10\ 000$); неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка от групите по честота нежеланите реакции са посочени в низходящ ред въз основа 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	Анафилактоидна реакция	
Ендокринни нарушения			Адренокортикална недостатъчност, хипотиреоидизъм	Хипертиреоидизъм	
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 Гилен-Баре, нистагъм	
Нарушения на очите	Зрително нарушение ⁶	Кръвоизлив в ретината	Нарушение на зрителния нерв ⁷ , папиларен оток ⁸ , окулогирозна криза, диплопия, склерит, блефарит	Атрофия на зрителния 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	Полиморфна камерна тахикардия (torsades pointes), пълен	



Система орган клас	Много честоти	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
			тахикардия, удължаване на QTc интервала на електрокардиограма, надкамерна тахикардия	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, алопеция, макулопапулозен 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, лекарствен обрив	Кожен еритематозен лупус*, ефелиди*, лентиго*
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		



Система орган клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Болка в гърдите, оток на лицето ¹¹ , астения, студени тръпки	Реакция на мястото на инфузия, грипоподобно 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 наблюдационно 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 последици. 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 последици. 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. Пациентите 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 кожни нежелани реакции (ТКНР), включително Синдром на Стивънс-Джонсън (не често), токсична епидермална некролиза (ТЕН) (рядко), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) (рядко) и еритема мултиформе (рядко) (вижте 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 $>3x$ 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 анафилактоиден 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 mycetozooea*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. включително *P. marneffeii*, *Phialophora richardsii*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon* spp. включително *T. beigeli* инфекции. *In vitro* активност срещу клинични изолати е наблюдавана за *Acremonium* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. и *Histoplasma capsulatum*, като при повечето от тях 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	МИС 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 Шамовете със стойности на МИК над граничната стойност за чувствителен/междиен (S/I) са редки или все още липсват съобщения. Тестовете 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 (пълен 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 дробови абсцеси, аспергилоза при пациенти с трансплантация на костен мозък и големи органи, влошаване на 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/ подобрение 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 терапевтичният 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 антимиотично 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 имали непоносимост или рефрактерност към предшестващо антимиотично 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 (МПТГ) 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.

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, многоцентрови 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.

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 дозировки вориконазол и кетоконазол. Плацебо-коригираното средно максимално удължаване на QTc спрямо изходната стойност след 800, 1 200 и 1 600 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 \geq 60 msec спрямо изходната стойност. При нито едно лице този интервал не е надхвърлил потенциалния клинично значим праг от 500 msec.

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 хемопоеичната 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_{0-24}). 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_{0-24} се понижават съответно с 34% и 24%. Абсорбцията на вориконазол не се повлиява от промени в стомашното рН.

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 и ензимите 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

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 4 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 дистоксия с последваща майчина смъртност и понижена перинатална преживяемост на новородените. Ефектите върху периода на раждане са вероятно медираны от видово-специфични механизми, включително понижени нива на естрадиоловите нива, и съотв. на тези, наблюдавани при други азолови антимикотични агенти. Приложението на вориконазол не е предизвикало увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове при експозиции съответни на тези при хора при терапевтични дози.

Предклиничните данни от проучванията за токсичност при многократно приложение на интравенозния носител SBE- β -CD показват, че основните ефекти са вакуолизация на епителния 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 стерил 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

Reg. №: 20210165

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

Дата на първо разрешаване: 15 юни 2021

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2025

