

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Исходен документ за регистрация на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20140124
Разрешение №	
BG/MA/MP -	71812 / 12-05-2026
Изменение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Сандоз 200 mg прах за инфузионен разтвор
Voriconazole Sandoz 200 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол (*voriconazole*).

След разтваряне всеки ml съдържа 10 mg вориконазол. След разтваряне е необходимо допълнително разреждане преди всяко приложение.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон съдържа до 228,7 mg натрий и 3,4 g сулфобутилетер- β -циклодекстрин натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.
Бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вориконазол е широкоспектърно триазолово антимикотично средство и е показан за употреба при възрастни и деца на възраст над 2 години:

- 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.

Вориконазол Сандоз трябва да бъде прилаган главно при пациенти с прогресиращи, потенциално живото-застрашаващи инфекции.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Препоръчва се Вориконазол Сандоз да се прилага с максимална скорост от 3 mg/kg на час за до 3 часа.



Вориконазол Сандоз се предлага още и под формата на филмирани таблетки от 50 mg и 200 mg и 40 mg/ml прах за перорална суспензия.

Лечение

Възрастни

Лечението трябва да бъде започнато с определена натоварваща доза интравенозен или перорален Вориконазол Сандоз, за да бъдат постигнати плазмени концентрации на 1-ия ден, близки до стационарната концентрация. Предвид високата перорална бионаличност (96%; вж. точка 5.2), когато е клинично показано, е уместно преминаване от интравенозно към перорално приложение.

Детайлна информация за препоръчителните дози е представена в следващата таблица:

	Интравенозно	Перорално	
		Пациенти с телесно тегло 40 kg или повече*	Пациенти с телесно тегло под 40 kg*
Натоварваща схема на дозиране (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

*Това се отнася също за пациенти на възраст 15 години и по-възрастни.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка в зависимост от клиничния и микологичния отговор на пациента. При продължителна експозиция на вориконазол с продължителност над 180 дни (6 месеца) е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.1).

Адаптиране на дозата (възрастни)

Ако пациентите не могат да понесат интравенозно лечение с 4 mg/kg два пъти дневно, интравенозната доза се намалява на 3 mg/kg два пъти дневно.

Ако отговорът на пациента е незадоволителен, поддържащата доза може да бъде повишена на 300 mg два пъти дневно, прилагана перорално. За пациенти с тегло под 40 kg пероралната доза може да бъде повишена до 150 mg два пъти дневно.

При непоносимост от страна на пациентите към по-високи дози, пероралната доза се намалява със стъпки от 50 mg до поддържаща доза 200 mg два пъти дневно (или 100 mg два пъти дневно за пациенти с тегло под 40 kg).

В случай на профилактична употреба, вижте информацията по-долу.

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

При млади юноши с ниско телесно тегло вориконазол трябва да се дозира както при деца, тъй като метаболизирането на вориконазол при тези юноши може да е по-близко до това при децата, отколкото при възрастните.

Препоръчва се следната схема на дозиране:

	Интравенозно	Перорално
Натоварваща схема на дозиране (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 популационен фармакокинетичен анализ на 112 имунокомпроментирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 и 26 имунокомпроментирани юноши на възраст от 12 до <17 години.

Препоръчително е лечението да се започне с интравенозно приложение, като пероралното приложение трябва да се обмисли само след значимо клинично подобрене. Трябва да се има предвид, че 8 mg/kg интравенозна доза ще осигури 2 пъти по-висока експозиция на вориконазол от тази при 9 mg/kg перорална доза.

При всички останали юноши (12 до 14 години и ≥ 50 kg; 15 до 17 години независимо от теглото) вориконазол да се дозира както при възрастните.

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

Ако терапевтичният отговор на пациента не е адекватен, интравенозната доза може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg. Ако пациентите не могат да понесат лечението, намалете интравенозната доза със стъпки от 1 mg/kg.

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

Профилактика при възрастни и деца

Профилактиката трябва да започне в деня на трансплантацията и може да се прилага до 100 дни.

Профилактиката трябва да е възможно най-кратка, в зависимост от риска за развитие на инвазивна гъбична инфекция (ИГИ), определен въз основа на 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 (вж. точка 5.1).

Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане при профилактика е същата като при лечение в съответствие с възрастовите групи.

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 е съответно проучена в условията на клинични изпитвания.

При употреба на вориконазол за профилактика в продължение на повече от 180 дни (6 месеца) е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.1).

Следните инструкции важат както за лечение, така и за профилактика

Адаптиране на дозата

В случаите на употреба за профилактика, не се препоръчва промяна на дозировката в случай на липса на ефект или нежелани реакции, свързани с лечението. В случай на нежелани реакции, свързани с лечението трябва да се обмисли спиране на лечението и употреба на алтернативно противогъбично средство (виж т. 4.4 и 4.8).

Адаптиране на дозата в случай на едновременно приложение

Рифабутин и фенитоин може да бъдат прилагани едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол се увеличи до 5 mg/kg интравенозно два пъти дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Ефавиренц може да се прилага едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол се повиши до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата на ефавиренц се намали до 300 mg на всеки 12 часа (вж. точки 4.4 и 4.5).



до 300 mg веднъж дневно. Когато се спре лечението с вориконазол, първоначалната дозировка на ефавиренц трябва да се възстанови (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата (вж. 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 (SBECD). При тези пациенти трябва да бъде приложен перорален вориконазол, освен ако оценката на съотношението риск/полза не оправдава приложението на интравенозен вориконазол. При тези пациенти серумните креатининови нива трябва да бъдат проследявани често, а при покачването им трябва да се обсъди преминаване към лечение с перорален вориконазол (вж. точка 5.2).

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min. При хемодиализа с продължителност от четири часа не се отстранява достатъчно количество вориконазол, за да се налага коригиране на дозата.

Клирънсът на интравенозния носител SBECD при хемодиализа е 55 ml/min.

Чернодробно увреждане

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

Вориконазол Сандоз не е изследван при пациенти с тежка хронична чернодробна цироза (Child-Pugh C).

Ограничени са данните за безопасността на Вориконазол Сандоз при пациенти с отклонения в показателите на чернодробната функция (аспартат трансминаза (АСТ), аланин трансминаза (АЛАТ), алкална фосфатаза (АФ) или общ билирубин >5 пъти над горната граница на нормата).

Вориконазол Сандоз се свързва с повишения на чернодробните функционални показатели и клинични признаци на чернодробно увреждане като жълтеница и трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане само ако ползата надвишава потенциалния риск. Пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани за прояви на лекарствена токсичност (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Вориконазол Сандоз при деца под 2-годишна възраст не е установена. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но не може да бъде направена препоръка относно дозировката.

Начин на приложение

Вориконазол Сандоз изисква разтваряне и разреждане (вж. точка 6.6) преди приложение като интравенозна инфузия. Не се прилага под формата на болусна инжекция.

4.3 Противопоказания

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

Лекарствените взаимодействия, изброени в тази точка и в точка 4.5 са насочващи и не се считат за изчерпателен списък на всички възможни противопоказани лекарства.



Противопоказано е едновременно приложение на вориконазол с лекарствени продукти, чието метаболизиране е силно зависимо от CYP3A4, и за които повишените плазмени концентрации са свързани с тежки и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).

- Терфенадин
- Астемизол
- Цизаприд
- Пимозид
- Луразидон
- Хинидин
- Ивабрадин
- Ерго алкалоиди (напр. ерготамин, дихидроерготамин)
- Сиrolimus
- Налоксегол
- Толваптан
- Финеренон
- Еплеренон
- Воклоспорин
- Венетоклакс: Едновременното приложение е противопоказано при започване и по време на фазата на титриране на дозата на венетоклакс

Противопоказано е едновременното приложение на вориконазол с лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 и значително намаляват плазмените концентрации на вориконазол:

- Едновременно приложение с рифампицин, карбамазепин, дългодействащи барбитурати като фенобарбитал и жълт кантарион (вж. точка 4.5).
- Ефавиренц
Едновременно приложение на обичайна доза вориконазол и 400 mg ефавиренц веднъж дневно или повече, е противопоказано (вж. точка 4.5) За повече информация относно едновременното прилагане на вориконазол и ниски дози ефавиренц вижте точка 4.4.
- Ритонавир:
Едновременно приложение с висока доза ритонавир (400 mg и повече два пъти дневно), е противопоказано (вж. точка 4.5) За повече информация относно едновременното прилагане на вориконазол и 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 Сандоз на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също точка 4.8).

Продължителност на лечение

Продължителността на лечение с интравенозната форма не трябва да е повече от 6 месеца (вж. точка 5.3).

Сърдечно-съдови

Вориконазол се свързва с удължаване на QTc интервала. Има редки случаи на *torsades de pointes* при пациенти, приемащи вориконазол, при които има рискови фактори като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващо лечение с лекарствени средства, които допринасят за това. Вориконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти с потенциално проаритмични състояния като:

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



- Съществуващи симптоматични аритмии
- Съпътстващ прием на лекарствен продукт, за който е известно, че удължава QTc интервала. Електролитни нарушения, като хипокалиемия, хипомагниемия и хипокалциемия, които трябва да бъдат наблюдавани и ако е необходимо, да бъдат коригирани преди започване и по време на лечението с вориконазол (вж. точка 4.2). При здрави доброволци е проведено клинично проучване, при което е изследван ефектът върху QTc интервала при еднократни дози вориконазол до четири пъти по-високи от обичайната дневна доза. При нито едно от изследваните лица не е регистриран интервал, надхвърлящ потенциално клинично значимата граница от 500 msec (вж. точка 5.1).

Реакции, свързани с инфузията

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

Чернодробна токсичност

В клинични проучвания по време на лечение с вориконазол са били наблюдавани нечести случаи на сериозни чернодробни реакции (включително клиничен хепатит, холестаза и фулминантна чернодробна недостатъчност, включително фатални). Отбелязва се, че случаите на чернодробни реакции се проявяват предимно при пациенти със сериозни подлежащи медицински състояния (предимно злокачествени хематологични заболявания). Преходни чернодробни реакции, включително хепатит и жълтеница, са настъпили при пациенти без други идентифицирани рискови фактори. Чернодробната дисфункция обикновено е обратима при прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Проследяване на чернодробната функция

Пациентите, получаващи Вориконазол Сандоз трябва да бъдат внимателно наблюдавани за чернодробна токсичност. Клиничното наблюдение трябва да включва лабораторни изследвания на чернодробната функция (конкретно АСАТ и АЛАТ) в началото на лечението с Вориконазол Сандоз и поне веднъж седмично през първия месец от лечението. Продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратко, въпреки че, въз основа на оценката на съотношението полза/риск, то може да бъде продължено (вж. точка 4.2), като честотата на проследяване може да бъде намалена до един път месечно, ако няма промяна в показателите на чернодробната функция.

Ако функционалните чернодробни показатели значително се повишат, лечението с Вориконазол Сандоз трябва да се прекрати, освен ако медицинската оценка на съотношението полза/риск от лечението за пациента не оправдава продължаване на прилагането.

Чернодробната функция трябва да се проследява както при деца, така и при възрастни.

Тежки дерматологични нежелани реакции:

- Фототоксичност
Освен това Вориконазол Сандоз се свързва с фототоксичност, включително реакции като ефелиди, лунички, актинична кератоза и псевдопорфирия. Съществува потенциално повишен риск от кожни реакции/токсичност при едновременна употреба на фотосенсибилизиращи средства (т.е. метотрексат и т.н). Препоръчва се всички пациенти, включително в детска възраст, да избягват излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с Вориконазол Сандоз и да вземат мерки, като защитно облекло и слънцезащитни продукти с висок защитен фактор (SPF).
- Сквамозно-клетъчен кожен карцином (СКК)
За сквамозно-клетъчен кожен карцином (СКК) (включително СКК *in situ*, или Боуен) се съобщава при пациенти, някои от които са съобщили за предшествващи фототоксични реакции. В случай на поява на фототоксична реакция, трябва да се потърси мултидисциплинарна консултация. Да се обмисли прекратяване на Вориконазол Сандоз и да се премине към употреба на алтернативни противоракови



средства и пациентът трябва да се консултира с дерматолог. При продължаване на лечението с Вориконазол Сандоз въпреки проявата на лезии, свързани с фототоксичност, системно и редовно трябва да се извършва дерматологична оценка за ранно откриване и лечение на премалигнени лезии. Ако бъдат установени премалигнени кожни лезии или сквамозно-клетъчен карцином, лечението с Вориконазол Сандоз трябва да се прекрати (виж по-долу абзац „Продължително лечение“).

- Тежки кожни нежелани реакции

Докладвани са тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат и животозастрашаващи или фатални, по време на лечение с вориконазол. Ако при пациент се появи обрив, той трябва да се проследява внимателно и Вориконазол Сандоз да бъде прекратен, ако лезиите прогресират.

Събития, свързани с надбъбречните жлези

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

Пациентите на дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (вкл. инхалаторни кортикостероиди като будезонид и интраназални кортикостероиди), трябва да бъдат внимателно проследявани за дисфункция на надбъбречната кора, както по време на лечение с вориконазол, така и след прекратяването му (виж 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.

Продължително лечение

При продължителна експозиция (лечение или профилактика) над 180 дни (6 месеца) е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск и поради това лекарите трябва да имат предвид необходимостта от ограничаване експозицията на вориконазол (вж. точки 4.2 и 5.1).

Докладва се за сквамозно-клетъчен карцином на кожата (СКК) (включително СКК *in situ*, или болест на Боуен) във връзка с продължително лечение с вориконазол (вж. точка 4.8).

Неинфекциозен периостит с повишени нива на флуорид и алкална фосфатаза се съобщава при пациенти с трансплантации. Ако при пациент се появи костна болка и се установят радиологични находки, сходни с периостит, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Вориконазол Сандоз след мултидисциплинарно обсъждане (вж. точка 4.8).

Зрителни нежелани реакции

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

Бъбречни нежелани реакции

При тежко болни пациенти, провеждащи лечение с Вориконазол Сандоз, е наблюдавана бъбречна недостатъчност. Пациентите, лекувани с вориконазол, обикновено са



едновременно с нефротоксични лекарствени продукти и имат съпътстващи състояния, които могат да доведат до понижена бъбречна функция (вж. точка 4.8).

Проследяване на бъбречната функция

Пациентите трябва да бъдат проследявани за възникване на нарушение на бъбречната функция. Проследяването трябва да включва лабораторни изследвания, по-специално на серумен креатинин.

Проследяване на функцията на панкреаса

Пациентите, особено в детска възраст, с рискови фактори за развитие на остър панкреатит (например скорошна химиотерапия, трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT)), трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с Вориконазол Сандоз. Може да се обмисли проследяване на серумна амилаза или липаза в тази клинична ситуация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността при педиатрични пациенти на възраст под две години не е установена (вж. точки 4.8 и 5.1). Вориконазол е показан за приложение при педиатрични пациенти на възраст над две години.

При педиатричната популация е наблюдавана по-висока честота на повишени стойности на чернодробните ензими (вж. точка 4.8).

Чернодробната функция трябва да се проследява и при деца, и при възрастни. Пероралната бионаличност може да бъде ограничена при педиатрични пациенти на възраст от 2 - <12 години с малабсорбция и много ниско телесно тегло за възрастта. В този случай се препоръчва интравенозно приложение на вориконазол.

- Тежки дерматологични нежелани реакции (включително и SCC)

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

Профилактика

В случай на възникване на свързаните с лечението нежелани събития (хепатотоксичност, тежки кожни реакции, включващи фототоксичност и СКК, тежки или продължителни зрителни нарушения и периостит), трябва да се обмисли спиране на вориконазол и прилагане на алтернативни противогъбични средства.

Фенитоин (CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор)

Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на фенитоин при едновременно приложение с вориконазол. Едновременното приложение на фенитоин и вориконазол трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Ефавиренц (CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

Когато вориконазол се прилага едновременно с ефавиренц, дозата на вориконазол трябва да се увеличи до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата на ефавиренц трябва да се намали до 300 mg на всеки 24 часа (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Гласдегид (CYP3A4 субстрат)

Очаква се едновременното приложение на вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегид 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, които са метаболизирани от CYP3A4, да повиши плазмените концентрации на инхибитора на тирозин киназа.



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 (мошен CYP450 индуктор)

При едновременно приложение на рифабутин и вориконазол се препоръчва внимателно проследяване на пълната кръвна картина и за нежелани реакции към рифабутин (напр. ювеит). Едновременното приложение на рифабутин и вориконазол трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Ритонавир (мошен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

Едновременното 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 не подкрепя употребата на вориконазол (вж. точки 4.5 и 4.3).

Еверолимус (CYP3A4 субстрат, субстрат на Р-гликопротеин)

Едновременното приложение на вориконазол с еверолимус не се препоръчва, тъй като се очаква вориконазол да повиши значително концентрациите на еверолимус. Понастоящем няма достатъчно данни, за да се направят препоръки относно дозировката в тази ситуация (вж. точка 4.5).

Метадон (CYP3A4 субстрат)

При едновременно прилагане с вориконазол се препоръчва редовно проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QTc интервала, тъй като нивата на метадон се повишават след едновременно приложение с вориконазол. Може да се наложи намаляване дозата на метадон (вж. точка 4.5).

Опиати с краткотрайно действие (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се има предвид намаляване дозата на алфентанил, фентанил и други опиати с краткотрайно действие със сходна на алфентанил структура, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. суфентанил), когато се прилагат едновременно с вориконазол (вж. точка 4.5). Тъй като полуживотът на алфентанил се удължава 4 пъти при едновременно приложение с вориконазол, както и в публикувано независимо проучване, едновременното приложение на вориконазол и фентанил води до увеличаване на средните стойности на площта под кривата, $AUC_{0-\infty}$ на фентанил, може да е необходимо често проследяване на нежеланите реакции, свързани с опиати (включително по-дълго проследяване на дихателната функция).

Опиати с продължително действие (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се има предвид намаляване на дозата на оксикодон и други опиати с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4 (напр. хидрокодон), когато се прилагат едновременно с вориконазол. Може да е необходимо често проследяване за нежелани реакции, свързани с опиати (вж. точка 4.5).

Флуконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор)

Едновременният прием на перорален вориконазол и перорален флуконазол води до значимо повишаване на C_{max} и AUC_T на вориконазол при здрави индивиди. Намалената доза и/или честота на прилагане на вориконазол и флуконазол, които биха елиминирали този ефект, не е са установени. Препоръчва се проследяване за нежеланите реакции, свързани с вориконазол, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол (вж. точка 4.5).

Вориконазол Сандоз съдържа натрий и сулфобутилестер- β -циклодекстрин натрий

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа до 228,7 mg натрий в един флакон, еквивалентни на 11% препоръчителния според СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен човек.

Циклодекстрини

Прахът за инфузионен разтвор съдържа циклодекстрини (3 400 mg циклодекстрини във флакона).



флакон, които са еквивалентни на 170 mg/ml, когато се реконституира в 20 ml, вж. точка 2 и 6.1), което може да окаже влияние на свойствата (например токсичност) на активното вещество и други лекарства. Аспектите на безопасността на циклодекстрините са взети предвид по време на разработването и оценката на безопасността на лекарствения продукт. Понеже циклодекстрините се екскретират чрез бъбреците, при пациентите с умерена до тежка бъбречна дисфункция е възможно кумулирането 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 има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизиращи от тези CYP450 изоензими, особено за субстанции, метаболизиращи от CYP3A4, тъй като вориконазол е силен CYP3A4 инхибитор, макар че повишението на AUC е зависимо от субстрата (виж таблицата по-долу).

Освен ако е уточнено друго, проучванията за лекарствени взаимодействия са проведени при здрави възрастни доброволци от мъжки пол, с многократно перорално приложение на 200 mg вориконазол два пъти дневно до достигане на стационарно състояние. Тези резултати са относими за други популации и пътища на въвеждане.

Вориконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи съпътстващо лечение, за което е известно, че удължава QTc интервала. Едновременно прилагане е противопоказано и в случаите, когато като съществува възможност вориконазол да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизиращи от CYP3A4 изоензими (определени антихистамини, хинидин, цизаприд, пимозид и ивабрадин) (вж. по-долу и точка 4.3).

Таблица с взаимодействия

Взаимодействията между вориконазол и други лекарствени продукти са изброени в таблицата по-долу (веднъж дневно като „ВД“, два пъти дневно като „ДД“, три пъти дневно като „ТД“ и неопределено като „НО“) подредени по терапевтични класове. Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър е на базата на 90% доверителен интервал на геометричното средно отношение в рамките на ($\leftrightarrow$), под ($\downarrow$) или над ($\uparrow$) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двустранно взаимодействие. AUC_τ, AUC_t и AUC_{0-∞} представляват площта под кривата съответно в един дозов интервал, от нулево време до времето с измерване на определени концентрации и от нулево време до безкрайност.

Лекарствените взаимодействия, изброени в таблицата са насочващи и не се считат за изчерпателен списък на всички възможни противопоказани лекарства или такива, които взаимодействат с вориконазол.

Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Антиацидни		
Циметидин (400 mg ДД) [неспецифичен CYP450 инхибитор и повишаващ стомашното pH]	Вориконазол C _{max} ↑ 18% Вориконазол AUC _τ ↑ 23%	Дозата не се коригира
Омепразол (40 mg ВД)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]	Омепразол C _{max} ↑ 116% Омепразол AUC _τ ↑ 280% Вориконазол C _{max} ↑ 15% Вориконазол AUC _τ ↑ 41%	Не се препоръчва дозата на вориконазол да се коригира. При започване на лечение с вориконазол при пациенти
	Други инхибитори на	



	протонната помпа, които са субстрати на CYP2C19, могат също да бъдат инхибирани от вориконазол и това да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.	които вече приемат омепразол в дози от 40 mg или повече се препоръчва дозата на омепразол да се намали наполовина.
Ранитидин (150 mg ДД) [повишава стомашното pH]	Вориконазол C_{max} и $AUC_t \leftrightarrow$	Дозата не се коригира
Антиаритмици		
Дигоксин (0,25 mg ВД) [субстрат на Р-гликопротеин]	Дигоксин $C_{max} \leftrightarrow$ Дигоксин $AUC_t \leftrightarrow$	Дозата не се коригира
Хинидин [CYP3A4 субстрати]	Въпреки, че не е проучено, повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до удължаване на QTc интервала и в редки случаи до появата на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Антибактериални		
Флуклоксацилин [индуктор на CYP450]	Съобщава се за значително намалени плазмени концентрации на вориконазол.	Ако не може да се избегне съпътстващо приложение на вориконазол с флуклоксацилин, трябва да се следи за потенциална загуба на ефикасност на вориконазол (напр. чрез терапевтичен лекарствен мониторинг); може да е необходимо увеличаване на дозата вориконазол.
Макролидни антибиотици Азитромицин (500 mg ДД) Еритромицин (1 g ДД) [CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C_{max} и $AUC_t \leftrightarrow$ Вориконазол C_{max} и $AUC_t \leftrightarrow$ Ефектът на вориконазол както върху еритромицин, така и върху азитромицин е неизвестен.	Дозата не се коригира
Рифабутин [мощен индуктор на CYP450] 300 mg ВД 300 mg ВД (прилаган едновременно с вориконазол 350 mg ДД)*	Вориконазол $C_{max} \downarrow 69\%$ Вориконазол $AUC_t \downarrow 78\%$ В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол $C_{max} \downarrow 4\%$ Вориконазол $AUC_t \downarrow 32\%$	Едновременното приложение на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава риска. Поддържащата доза вориконазол може да бъде повишена до 5 mg/kg интравенозно ДД или 10 mg до 350 mg перорално ДД (100 mg до 200 mg перорално ДД при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.2).



300 mg ВД (прилаган едновременно с вориконазол 400 mg ДД)*	Рифабутин C_{max} ↑ 195% Рифабутин AUC _τ ↑ 331% В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 104% Вориконазол AUC _τ ↑ 87%	При едновременно приложение на рифабутин и вориконазол се препоръчва внимателно проследяване на пълната кръвна картина и за нежелани реакции към рифабутин (напр. ювеит).
Рифампицин (600 mg ВД*) [моцеш индуктор на CYP450]	Вориконазол C_{max} ↓ 93% Вориконазол AUC _τ ↓ 96%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Противоракови средства		
Гласдегид [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегид и да увеличи риска от удължаване на QTc.	Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва често проследяване на ЕКГ (вж. точка 4.4).
Третиноин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, вориконазол може да повиши концентрациите на третиноин и да увеличи риска от нежелани реакции (псевдотумор церебри, хиперкалциемия).	Препоръчва се коригиране на дозата третиноин по време на лечението с вориконазол и след неговото прекратяване.
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 проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на инхибитори на тирозин киназа, които се метаболизират от CYP3A4.	Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва намаляване на дозата на инхибитора на тирозин киназа и внимателно клинично проследяване (вж. Точка 4.4).
Венетоклакс [CYP3A субстрат]	Въпреки че не е проучено, има вероятност вориконазол значимо да повиши плазмените концентрации на венетоклакс.	Едновременното приложение на вориконазол е противопоказано в началото и по време на фазата на титриране на дозата венетоклакс (вж. точка 4.3). Необходимо е намаляване на дозата венетоклакс, както е указано в продуктовата информация, по време на приложение на установената дневна доза; препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на токсичност.
Винка алкалоиди (включително, но не само винкристин и винбластин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучено, възможно е вориконазол да повиши плазмените концентрации на винка алкалоидите и да предизвика невротоксичност.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на винка алкалоидите.
Антикоагуланти		



Варфарин (30 mg единична доза, прилаган едновременно с вориконазол 300 mg ДД) [CYP2C9 субстрат] Други перорални кумарини (включително, но не само фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]	Максималното повишаване на протромбиновото време е било приблизително двукратно. Въпреки че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да предизвика повишаване на протромбиновото време.	Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи антикоагулационни изследвания, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира подходящо.
Антиконвулсанти		
Карбамазепин и барбитурати с продължително действие (включително, но не само фенобарбитал, мефобарбитал) [мощни индуктори на CYP450]	Въпреки че не е проучено, карбамазепин и барбитурати с продължително действие е възможно значително да понижат плазмената концентрация на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Фенитоин [CYP2C9 субстрат и мощен индуктор на CYP450] 300 mg ВД 300 mg ВД (прилаган едновременно с вориконазол 400 mg ДД)*	Вориконазол C_{max} ↓ 49% Вориконазол AUC_τ ↓ 69% Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC_τ ↑ 81% В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 34% Вориконазол AUC_τ ↑ 39%	Едновременното приложение на вориконазол и фенитоин трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава риска. Препоръчва се внимателно проследяване на плазмените нива на фенитоин. Фенитоин може да се прилага едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза на вориконазол се повиши до 5 mg/kg i.v. ДД или от 200 mg до 400 mg перорално ДД (100 mg до 200 mg перорално ДД при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.2).
Антидиабетни		
Сулфонилурейни продукти (включително, но не само толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]	Въпреки че не е клинично проучено, е възможно вориконазол да повиши плазмените концентрации на сулфонилурейните продукти и да причини хипогликемия.	Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на глюкоза в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфонилурейните лекарствени продукти.
Противогъбични		
Флуконазол (200 mg ВД) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C_{max} ↑ 57% Вориконазол AUC_τ ↑ 79% Флуконазол C_{max} НО Флуконазол AUC_τ НО	Намалената доза и/или честота на прилагане на вориконазол и флуконазол, които биха елиминирали този ефект, не е са установена. Препоръчва се проследяване за нежеланите реакции.



		свързани с вориконазол, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.
Антихистамини		
Астемизол [CYP3A4 субстрат]	Въпреки, че не е проучено, повишените плазмени концентрации на астемизол могат да доведат до удължаване на QTc интервала и в редки случаи до появата на <i>torsades de pointes</i>	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Терфенадин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки, че не е проучено, повишените плазмени концентрации на терфенадин могат да доведат до удължаване на QTc интервала и в редки случаи до появата на <i>torsades de pointes</i>	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Анти-ХИВ средства		
Индинавир (800 mg ТД) [CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Индинавир $C_{max} \leftrightarrow$ Индинавир $AUC_t \leftrightarrow$ Вориконазол $C_{max} \leftrightarrow$ Вориконазол $AUC_t \leftrightarrow$	Дозата не се коригира
Ритонавир (протеазен инхибитор) [моцнен индуктор на CYP450; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Висока доза (400 mg ДД) Ниска доза (100 mg ДД)*	Ритонавир C_{max} и $AUC_t \leftrightarrow$ Вориконазол $C_{max} \downarrow 66\%$ Вориконазол $AUC_t \downarrow 82\%$ Ритонавир $C_{max} \downarrow 25\%$ Ритонавир $AUC_t \downarrow 13\%$ Вориконазол $C_{max} \downarrow 24\%$ Вориконазол $AUC_t \downarrow 39\%$	Едновременното приложение на вориконазол и висока доза ритонавир (400 mg и повече ДД) е противопоказано (вж. точка 4.3) Едновременното приложение на вориконазол и ниска доза ритонавир (100 mg два пъти дневно) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдава употребата на вориконазол.
Други ХИВ протеазни инхибитори (включително, но не само саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [CYP3A4 субстрати и инхибитори]	Не е клинично проучено. <i>In vitro</i> изследванията показват, че вориконазол може да инхибира метаболизма на ХИВ протеазните инхибитори, както и метаболизмът на вориконазол може също да бъде инхибиран от ХИВ протеазните инхибитори.	Може да се наложи внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност, както и коригиране на дозата.
Ефавиренц (ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор]		



и субстрат] Ефавиренц 400 mg ВД, прилаган едновременно с вориконазол 200 mg ДД Ефавиренц 300 mg ВД, прилаган едновременно с вориконазол 400 mg ДД*	Ефавиренц C_{max} ↑ 38% Ефавиренц AUC_{0-12} ↑ 44% Вориконазол C_{max} ↓ 61% Вориконазол AUC_{0-12} ↓ 77% В сравнение с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц C_{max} ↔ Ефавиренц AUC_{0-12} ↑ 17% В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 23% Вориконазол AUC_{0-12} ↓ 7%	Прилагането на стандартна доза вориконазол с 400 mg доза ефавиренц ВД или повече противопоказано (вж. точка 4.3) Вориконазол може да се прилага едновременно с ефавиренц, ако поддържащата доза на вориконазол се увеличи до 400 mg ДД и дозата на ефавиренц се намали до 300 mg ВД. Когато лечението с вориконазол бъде спряно, трябва да се възстанови първоначалната доза на ефавиренц (вж. точка 4.2 и 4.4).
Други ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs) (включително, но не само делабирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е клинично проучено. <i>In vitro</i> изследванията показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от NNRTIs и вориконазол може да инхибира метаболизма на NNRTIs. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от NNRTI.	Може да се наложи внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност, както и коригиране на дозата.
Антипсихотици		
Луразидон [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на луразидон.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Пимозид [CYP3A4 субстрат]	Въпреки, че не е проучено, повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до удължаване на QTc интервала и в редки случаи до появата на <i>torsades de pointes</i>.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Противовирусни		
Летермовир [CYP2C9 и CYP2C19 индуктор]	Вориконазол C_{max} ↓ 39% Вориконазол AUC_{0-12} ↓ 44% Вориконазол C_{12} ↓ 51%	Ако едновременната употреба на вориконазол и летермовир не може да бъде избегната, е необходимо се следи да не се изгуби ефективността на



		вориконазол.
Бензодиазепини		
[CYP3A4 субстрат] Мидазолам (0,05 mg/kg i.v. единична доза) Мидазолам (7,5 mg перорално единична доза) Други бензодиазепини (включително, но не само триазолам, алпразолам)	В независимо публикувано проучване, Мидазолам AUC _{0-∞} ↑ 3,7 пъти В независимо публикувано проучване, Мидазолам C _{max} ↑ 3,8 пъти Мидазолам AUC _{0-∞} ↑ 10,3 пъти Въпреки че не е клинично проучено, е възможно вориконазол да повиши плазмените концентрации на бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4 и водят до удължаване на седативния ефект.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на бензодиазепините.
Сърдечно-съдови средства		
Ивабрадин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки, че не е проучено, повишените плазмени концентрации на ивабрадин могат да доведат до удължаване на QTc интервала и в редки случаи до появата на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Потенциращи средства на регулатора на трансмембранното провеждане при кистична фиброза		
Ивакафтор [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, възможно е вориконазол да повишава плазмените концентрации на ивакафтор с риск от увеличаване на нежеланите реакции.	Препоръчва се намаляване на дозата на ивакафтор.
Ерго деривати		
Ерго алкалоиди (включително, но не само ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучено, вориконазол е възможно да повиши плазмените концентрации на ерго алкалоидите и да доведе до ерготизъм.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Средства, повлияващи мотилитета на гастро-интестиналния тракт		
Цизаприд [CYP3A4 субстрат]	Въпреки, че не е проучено, повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до удължаване на QTc интервала и в редки случаи до появата на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Растителни лекарствени средства		
Жълт кантарион [CYP450 индуктор; индуктор на P-гликопротеин]	В независимо публикувано проучване, Вориконазол AUC _{0-∞} ↓ 59%	Противопоказано (вж. точка 4.3)



300 mg ТД (прилаган едновременно с вориконазол 400 mg единична доза)		
Имуносупресори		
[CYP3A4 субстрати]		
Сиролимус (2 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Сиролимус C_{max} ↑ 6,6-пъти Сиролимус $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-пъти	Едновременното приложение на вориконазол и сиролимус е противопоказано (вж. точка 4.3).
Еверолимус <i>[също Pgp субстрат]</i>	Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на еверолимус.	Едновременното приложение на вориконазол и еверолимус не е препоръчително, тъй като се очаква вориконазол да повиши значително концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).
Циклоспорин (при стабилни реципиенти на бъбречна трансплантация, получаващи хронична терапия с циклоспорин)	Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_t ↑ 70%	При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага циклоспорин, се препоръчва дозата на циклоспорин да бъде намалена наполовина и внимателно да се проследяват нивата на циклоспорин. Повишените нива на циклоспорин са свързвани с нефротоксичност. <u>При прекръпяване на лечението с вориконазол, нивата на циклоспорин трябва да бъдат внимателно проследявани и дозата да се повиши, колкото е необходимо.</u>
Такролимус (0,1 mg/kg единична доза)	Такролимус C_{max} ↑ 117% Такролимус AUC_t ↑ 221%	При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага такролимус, се препоръчва дозата на такролимус да бъде намалена на една трета от първоначалната доза и нивата на такролимус внимателно да се проследяват. Повишените нива на такролимус са свързвани с нефротоксичност. При прекръпяване на лечението с вориконазол, нивата на такролимус трябва да бъдат внимателно проследявани и дозата да се повиши, колкото е необходимо.



Воклоспорин	Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол значително повишава плазмените концентрации на воклоспорин.	<u>необходимото.</u> Противопоказан (виж т.4.3)
Микофенолова киселина (1 g единична доза) [субстрат на UDP-глюкоронил трансфераза]	Микофенолова киселина C _{max} ↔ Микофенолова киселина AUC _t ↔	Дозата не се коригира
Средства за понижаване на липидите/HMG-Co редуктазни инхибитори		
Статини (напр. ловастатин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е клинично проучено, е възможно вориконазол да повиши плазмените концентрации на статините, метаболизирани от CYP3A4 и може да доведе до рабдомиолиза.	Ако съпътстващото приложение на вориконазол със статини, които се метаболизират от CYP3A4, не може да се избегне, трябва да се обмисли понижаване на дозата на статините.
Антагонисти на нестероидни селективни минералкортикоидни рецептори (MR)		
Финеренон [CYP3A4 субстрат]	Макар и да не е проучено, вориконазол вероятно значително повишава плазмените концентрации на финеренон	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Еплеренон [CYP3A4 субстрат]	Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол значително повишава плазмените концентрации на еплеренон.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС)		
[CYP2C9 субстрати] Ибупрофен (400 mg единична доза)	S-Ибупрофен C _{max} ↑ 20% S-Ибупрофен AUC _{0-∞} ↑ 100%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързана с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Диклофенак (50 mg единична доза)	Диклофенак C _{max} ↑ 114% Диклофенак AUC _{0-∞} ↑ 78%	
Опиоиди		
Опиати с продължително действие [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Оксикодон C _{max} ↑ 1,7-пъти Оксикодон AUC _{0-∞} ↑ 3,6-пъти	Трябва да се има предвид намаляване на дозата на оксикодон и други опиати с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4 (напр. хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване за нежелани реакции, свързани с опиати.
Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C _{max} ↑ 31% R- метадон (активен) AUC _t ↑ 47% S- метадон C _{max} ↑ 65% S- метадон AUC _t ↑ 103%	Препоръчва се редовно проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадона, включително удължаване на QTc интервала. Може да се



		наложи намаляване дозата на метадон.
Опиати с краткотрайно действие [CYP3A4 субстрати] Алфентанил (20 µg/kg единична доза, едновременно с налоксон) Фентанил (5 µg/kg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Алфентанил AUC _{0-∞} ↑ 6-пъти В независимо публикувано проучване, Фентанил AUC _{0-∞} ↑ 1,34-пъти	Трябва да се има предвид намаляване дозата на алфентанил, фентанил и други опиати с краткотрайно действие със сходна на алфентанил структура, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. суфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване на респираторната депресия и други нежелани реакции, свързани с опиати.
Антагонисти на опиоидните рецептори		
Налоксегол [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на налоксегол.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Перорални контрацептиви		
Перорални контрацептиви* [CYP3A4 субстрат; CYP2C19 инхибитор] Норетистерон/етинилестрадиол (1 mg/0,035 mg ВД)	Етинилестрадиол C _{max} ↑ 36% Етинилестрадиол AUC _τ ↑ 61% Норетистерон C _{max} ↑ 15% Норетистерон AUC _τ ↑ 53% Вориконазол C _{max} ↑ 14% Вориконазол AUC _τ ↑ 46%	Препоръчва се проследяване за нежелани реакции, свързани с пероралните контрацептиви, в допълнение за тези, свързани с вориконазол.
Стероиди		
Кортикостероиди Преднизолон (60 mg единична доза) [CYP3A4 субстрат]	Преднизолон C _{max} ↑ 11% Преднизолон AUC _{0-∞} ↑ 34%	Дозата не се коригира Пациентите на дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (вкл. инхалаторни кортикостероиди като будезонид и интраназални кортикостероиди), трябва да бъдат внимателно проследявани за дисфункция на надбъбречната кора, както по време на лечение с вориконазол, така и след прекратяването му (виж точка 4.4).
Вазопресин рецепторни антагонисти		
Толваптан [CYP3A субстрат]	Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на толваптан.	Противопоказано (вж. точка 4.3).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Няма достатъчно информация за употребата на Вориконазол Сандоз при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Вориконазол Сандоз не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако ползата за майката категорично надвишава потенциалния риск за плода.

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст трябва винаги да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Екскрецията на вориконазол в кърмата не е изследвана. При започване на лечение с Вориконазол Сандоз кърменето трябва да се прекрати.

Фертилитет

Проучване при животни е показало, че не се нарушава възпроизводителната функция при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Вориконазол има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Той може да причини преходни и обратими промени в зрението, включително замъглено виждане, променени/засилени зрителни възприятия и/или фотофобия. Докато имат такива симптоми, пациентите трябва да избягват потенциално рискови задачи, като шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Профилът на безопасност на вориконазол при възрастни се основава на интегрирана база данни за безопасност при повече от 2 000 лица (включващо 1 603 възрастни пациенти в клинични проучвания) и допълнително 270 възрастни пациенти в проучвания с профилактично лечение. Те представляват хетерогенна популация, включваща пациенти с хематологични злокачествени заболявания, пациенти с ХИВ инфекция с езофагеална кандидоза или рефракторни гъбични инфекции, пациенти без неутропения с кандидемия или аспергилоза и здрави доброволци.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са зрително увреждане, пирексия, обрив, повръщане, гадене, диария, главоболие, периферен оток, необичайни чернодробни функционални изследвания, респираторен дистрес и болка в корема.

Тежестта на нежеланите реакции като цяло е лека до умерена. При анализа на данните за безопасност не са установени клинично значими различия по отношение на възраст, раса или пол.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Като се има предвид, че повечето от проучванията са били открити, в таблицата по-долу са изброени всички нежелани реакции с причинно-следствена връзка и техните категории по честота при 1 873 възрастни от обобщените проучвания с терапевтично (1 603) и профилактично (270) приложение, подредени по системо-органен клас.

Според честотата си, нежеланите реакции са представени както следва: много чести ($\geq 1/100$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред според тяхната тежест.

Нежелани реакции, съобщавани при лица, получаващи вориконазол:

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Синузит
Нечести	Псевдомембранозен колит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Агранулоцитоза ¹ , панцитопения, левкопения, тромбоцитопения ² , анемия
Нечести	Костномозъчна недостатъчност, лимфаденопатия, еозинофилия
Редки	Дисеминирана интраваскуларна коагулация
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност
Редки	Анафилактична реакция
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Чести	Сквамозноклетъчен карцином (СКК) (включително СКК <i>in situ</i> , или болест на Боуен) *, **
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	Надбъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм
Редки	Хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Периферен оток
Чести	Хипогликемия, хипокалиемия, хипонатриемия
Психични нарушения	
Чести	Депресия, халюцинации, тревожност, безсъние, възбуда, състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Конвулсии, синкоп, замаяност, тремор, парестезии, безсъние, хипертонус ³
Нечести	Мозъчен оток, енцефалопатия ⁴ , екстрапирамидни симптоми ⁵ , периферна невропатия, атаксия, хипоестезия, дисгеузия
Редки	Чернодробна енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, нистагъм
Нарушения на очите	
Много чести	Зрително увреждане ⁶
Чести	Кървоизлив в ретината
Нечести	Папиларен едем ⁸ , нарушения на зрителния нерв ⁷ , окулогирисна криза, диплопия, еклерик блефарит



Системо-органен клас		Нежелани лекарствени реакции
Редки		Атрофия на оптичния нерв, помътняване на роговицата
Нарушения на ухото и лабиринта		
Нечести		Хипоакузис, вертиго, тинитус
Сърдечни нарушения		
Чести		Надкамерна аритмия, тахикардия, брадикардия
Нечести		Камерно мъждене, камерни екстрасистоли, камерна тахикардия, удължен QT интервал в електрокардиограмата, надкамерна тахикардия
Редки		<i>Torsades de pointes</i> , пълен антриовентрикуларен блок, бедрен блок, нодален ритъм
Съдови нарушения		
Чести		Хипотония, флебит
Редки		Тромбофлебит, лимфангит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести		Респираторен дистрес ⁹
Чести		Остър респираторен дистрес-синдром, белодробен оток
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести		Коремна болка, гадене, повръщане, диария
Чести		Хейлит, гингвинит, диспепсия, констипация
Нечести		Перитонит, панкреатит, оток на езика, дуоденит, глосит
Хепатобилиарни нарушения		
Много чести		Необичайни чернодробни функционални изследвания
Чести		Жълтеница, холестатична жълтеница, хепатит ¹⁰
Нечести		Чернодробна недостатъчност, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести		Обрив
Чести		Ексфолиативен дерматит, алоpecia, макулопапуларен обрив, пруритус, еритем, фототоксичност**
Нечести		Синдром на Стивънс-Джонсън ⁸ , пурпура, уртикария, алергичен дерматит, папуларен обрив, макулопапуларен обрив, екзема
Редки		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ⁸ , Токсична епидермална некролиза ⁸ , ангионевротичен оток, актинична кератоза*, псевдопорфирия, мултиформен еритем, псориазис, лекарствен



Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
	обрив
С неизвестна честота	Кожен лупус еритематодес*, ефелиди*, лунички*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Болка в гърба
Нечести	Артрит*, Периостит**
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия
Нечести	Бъбречна тубулна некроза, протеинурия, нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия
Чести	Гръдна болка, оток на лицето ¹¹ , астения, студени тръпки
Нечести	Реакция на мястото на инфузията, грипоподобно заболяване
Изследвания	
Чести	Повишени креатинин в кръвта
Нечести	Повишено ниво на урея в кръвта, повишено ниво на холестерол в кръвта

*Нежелани реакции, установени при приложение след одобрение за употреба

**Категорията по честота се основава на обсервационно проучване, в което са използвани данни от реално приложение от вторични бази данни в Швеция.

¹ Включва фебрилна неутропения и неутропения.

² Включва имунна тромбоцитопенична пурпура.

³ Включва вратна ригидност и тетания.

⁴ Включва хипоксично-исхемична енцефалопатия и метаболитна енцефалопатия.

⁵ Включва акатизия и паркинсонизъм.

⁶ Вж. параграф „Зрителни увреждания” в точка 4.8.

⁷ Продължителен неврит на оптичния нерв се съобщава в периода след пускане на пазара. Вж. точка 4.4.

⁸ Вж. 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 увреждания

При клинични проучвания, зрителните увреждания (включва замъглено зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, цветна слепота, цианопсия, зрително нарушение, виждане на ореоли около светлинни източници, нощна слепота, осцилопсия, фотопсия, сцинтилиращ скотом, намалена зрителна острота, ярко виждане, дефект в зрителното поле, мътнини в стъкловидното тяло и ксантопсия) с вориконазол са много чести. Тези зрителни увреждания са били преходни и напълно обратими, като повечето от тях са преминавали спонтанно в рамките на 60 минути и не са били наблюдавани клинично значими дълготрайни зрителни ефекти. Има данни за отслабване на тези ефекти при многократно приложение на вориконазол. Зрителните увреждания като цяло са били леки, рядко са водели до прекратяване на лечението и не са свързани с дълготрайни последствия. Зрителните увреждания могат да бъдат свързани с високи плазмени концентрации и/или дози.



Механизмът на действие е неизвестен, въпреки че мястото на действие най-вероятно е в ретината. В проучване при здрави доброволци, изследващо влиянието на вориконазол върху функцията на ретината, вориконазол е предизвикал намаление на амплитудата на вълните на ретинограмата (ERG). ERG измерва електричния потенциал в ретината. ERG промените не са прогресирали в рамките на 29-дневно лечение и са били напълно обратими след спиране приложението на вориконазол.

Има постмаркетингови съобщения за трайни нежелани събития, свързани със зрението (вж. точка 4.4).

Дерматологични реакции

Дерматологичните реакции са били много чести при пациенти, лекувани с вориконазол в клинични проучвания, като тези пациенти са имали сериозни подлежащи заболявания и са приемали едновременно множество лекарствени продукти. Голяма част от обривите са били с лека до умерена тежест. Пациентите са развили тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) (нечесто), токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (редки) и мултиформен еритем (рядко) по време на лечение с Вориконазол Сандоз (вж. точка 4.4).

Ако пациентът развие обрив, то трябва да бъдат внимателно наблюдаван и Вориконазол Сандоз да бъде спрян, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност като ефелиди, лунички и актинична кератоза, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4).

Съобщава се за сквамозно-клетъчен кожен карцином (включително СКК *in situ*, или болест на Боуен) при пациенти, лекувани с Вориконазол Сандоз за дълги периоди от време, като механизмът не е установен (вж. точка 4.4).

Изследвания на чернодробната функция

Общата честота на повишаване на трансаминазите $>3 \times$ ГГН (което не е непременно нежелано събитие) в програмата за клинично проучване на вориконазол е 18,0 % (319/1 768) при възрастни и 25,8% (73/283) при педиатрични пациенти, които са получавали вориконазол в обобщените проучвания за терапевтична и профилактична употреба. Отклоненията в изследванията на чернодробните функционални показатели могат да се дължат на по-високи плазмени концентрации и/или дози. Повечето от отклоненията в чернодробните функционални показатели са претърпели обратно развитие както по време на лечение без адаптиране на дозата, така и след адаптиране на дозата, включително и спиране на лечението. Вориконазол се свързва със случаи на сериозна чернодробна токсичност при пациенти с други сериозни подлежащи състояния. Това включва случаи на жълтеница и случаи на хепатит и чернодробна недостатъчност, водеща до смърт (вж. точка 4.4).

Реакции, свързани с инфузията

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

Профилактика

В открито, сравнително, многоцентрово проучване, сравняващо вориконазол с 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 спрямо 39,6% от участниците в рамките на итраконазол. Възникналите при лечението чернодробни нежелани събития са довели до трайно спиране на изпитваното лекарство при 50 участници (21,4%), лекувани с вориконазол, и при 18 участници (7,1%), лекувани с итраконазол.

Педиатрична популация



Безопасността на вориконазол е изследвана при 288 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години (169) и от 12 до <18 години (119), които са получавали вориконазол за профилактика (183) и лечение (105) в клиничните изпитвания. 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 възрастните (14,2% повишени трансаминази при педиатрични пациенти в сравнение с 5,3% при възрастни). Данните от опита след пускане на пазара предполагат, че може да има по-голяма честота на кожни реакции (особено еритем) при педиатричната популация в сравнение с възрастни. При 22 пациента под 2-годишна възраст, получавали вориконазол в програми с милосърдна цел, са съобщени следните нежелани реакции (при които не може да бъде изключена връзка с вориконазол): реакция на фоточувствителност (1), аритмия (1), панкреатит (1), повишени нива на билирубин в кръвта (1), повишени нива на чернодробните 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В клинични проучвания е имало 3 случая на случайно предозиране. Всичките случаи са били при педиатрични пациенти, които са получили до пет пъти по-висока доза от препоръчителната за интравенозно приложение на вориконазол. Съобщава се за една нежелана реакция на фотофобия с продължителност от 10 минути.

Няма известен антидот на вориконазол.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотични средства за системно приложение, производни на триазола
АТС код: J02AC03

Механизъм на действие

Вориконазол е триазолово антимикотично средство. Първичният механизъм на действие на вориконазол е потискане на гъбичното 14 алфа-ланостерол диметилиране, медирано от цитохром P-450, което е съществен етап от биосинтезата на ергостерол при гъбичките. Натрупването на 14-алфа-метил стероли корелира с последващата загуба на ергостерол и клетъчната мембрана на гъбичките и може да бъде отговорно за антимикотичната активност на вориконазол. Вориконазол показва по-висока селективност към гъбичните цитохром P-450 ензими, отколкото към различни цитохром P-450 ензимни системи при бозайниците.



Фармакокинетични/Фармакодинамични взаимодействия

В 10 терапевтични проучвания средните стойности на средните и максималните плазмени концентрации при отделните индивиди по време на проучванията са били съответно 2 425 ng/ml (интерквартилен обхват от 1 193 до 4 380 ng/ml) и 3 742 ng/ml (интерквартилен обхват от 2 027 до 6 302 ng/ml). В терапевтичните изследвания не е установена положителна връзка между средната, максималната или минималната плазмена концентрация и ефикасността на вориконазол, а при изпитването за профилактична употреба такава зависимост не е изследвана.

Фармакокинетичните-фармакодинамични анализи на данните от клиничните проучвания откриват положителна връзка между плазмените концентрации на вориконазол и отклоненията в чернодробните функционални показатели и зрителните нарушения. Коригирането на дозата не е изследвано в проучванията за профилактична употреба.

Клинична ефикасност и безопасност

In vitro вориконазол показва широк спектър на антимикотична активност с антимикотично действие към различните видове *Candida* (включително флуконазол резистентните *C. krusei* и резистентни щамове на *C. glabrata* и *C. albicans*) и антимикотично действие към всички изследвани видове *Aspergillus*. Допълнително вориконазол показва *in vitro* фунгицидна активност към развиващи се гъбични патогени, включително такива като *Scedosporium* или *Fusarium*, които имат ограничена чувствителност към съществуващите антимикотични средства.

Клинична ефикасност е определена като частичен или пълен отговор 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 ограничени брой *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., включително *S. apiospermum*, *S. prolificans* и *Fusarium* spp.

Други лекувани гъбични инфекции (често с частичен или пълен отговор) включват изолирани случаи на *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. включително *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon* spp. включително *T. beigeli* инфекции.

In vitro активност към клинични изолати е наблюдавана за *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. и *Histoplasma capsulatum*, като най-много щамове са били инхибирани от концентрации на вориконазол в границите от 0,05 до 2 µg/ml.

In vitro активност е била наблюдавана към следните патогени, но клиничната значимост е неизвестна: *Curvularia* spp. и *Sporothrix* spp.

Гранични стойности

Проби за гъбични култури и други подходящи лабораторни изследвания (серология, хистопатология) трябва да бъдат направени преди започване на лечението, за да бъдат изолирани и идентифицирани причиняващите организми. Лечението може да бъде започнато преди да бъдат известни резултатите от пробите за култури и другите лабораторни изследвания, но след като резултатите бъдат известни лечението на инфекцията трябва да бъде подходящо коригирано.

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

In vitro активността на вориконазол към видовете *Candida* обаче не е еднаква. По-адекватно *C. glabrata* МИК на вориконазол за флуконазол-резистентни изолати са пропорционално на



високи от тези при флуконазол-чувствителни изолати. Поради това трябва да се направи всичко възможно да се определи вида *Candida*. При наличие на изследване на чувствителност на гъбичките, резултатите за МИК могат да бъдат интерпретирани като се използват критериите за гранични стойности, публикувани от Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)).

Гранични стойности (breakpoints) при изпитване на чувствителност

Критерии за интерпретация на МИК (MIC – minimum inhibitory concentration) при изпитване на чувствителност са разработени от Европейския комитет по изпитване на чувствителност към антимикробни лекарства (EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) за вориконазол и могат да бъдат намерени на:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Клиничен опит

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

Aspergillus инфекции – ефикасност при пациенти с аспергилоза с лоша прогноза

Вориконазол има *in vitro* фунгицидна активност срещу *Aspergillus* spp. В отворено, рандомизирано, многоцентрово клинично проучване на 277 имунокомпроментирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици, е установено, че лечението с вориконазол е свързано с по-добра ефикасност и преживяемост спрямо конвенционалното лечение с амфотерицин В при първичното лечение на остра инвазивна аспергилоза. Вориконазол е бил прилаган интравенозно с натоварваща доза от 6 mg/kg на всеки 12 часа през първите 24 часа, последвано от поддържаща доза от 4 mg/kg на всеки 12 часа най-малко за 7 дни. След това е могло да се премине на лечение с перорална форма в доза от 200 mg на всеки 12 часа. Средната продължителност на интравенозното лечение с вориконазол е било 10 дни (диапазон от 2-85 дена). След лечението с интравенозен вориконазол, средната продължителност на лечението с перорален вориконазол е била 76 дена (диапазон от 2-232 дена).

Задоволителен цялостен отговор (пълно или частично обратно развитие на всички симптоми, белези, отклонения при рентгенови/бронхоскопски изследвания, установени в началото) е наблюдаван при 53% от пациентите, лекувани с вориконазол в сравнение с 31% от пациентите, лекувани със сравнително лекарствено средство. Преживяемостта през 84-ия ден при вориконазол е била статистически значимо по-висока в сравнение със сравнителното лекарствено средство, като при вориконазол е наблюдавана клинична и статистически значима полза по отношение на времето до настъпване на смърт и на времето до прекъсване на лечението поради токсичност.

Това проучване потвърждава данните от по-ранно проспективно проучване, при което е наблюдаван положителен резултат от лечението при пациенти с рискови фактори за лоша прогноза, включително реакция на отхвърляне на трансплантацията, и в частност при мозъчни инфекции (обикновено свързвани с почти 100% смъртност).

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

Кандидемия при пациенти без неутропения.

В отворено сравнително проучване е демонстрирана ефикасността на вориконазол в сравнение със схема на лечение с амфотерицин В, последван от флуконазол при първично лечение на кандидемия. В проучването са включени триста и седемдесет пациента без неутропения (в 12-годишна възраст) с документирана кандидемия, от които 248 пациента са били лекувани с вориконазол. Девет пациента от групата, лекувани с вориконазол и 5 пациента от групата, лекувани с амфотерицин В, последван от флуконазол, са имали микологична доказана инфекция на дълбоките тъкани. Пациентите с бъбречна недостатъчност са били изключени от това проучване. Средната продължителност на лечение и при двете терапевтични групи е била



15 дни. В първичния анализ успешният терапевтичен отговор, както е оценен от Комисията по анализ на данните (Data Review Committee (DRC)), изследвала лекарствения продукт на сяпо, е определен като изчезване/подобряване на всички клинични признаци и симптоми на инфекция с ерадикация на *Candida* в кръвта и инфектирани дълбоки тъкани 12 седмици след края на лечението. Пациентите, които не са били оценени 12 седмици след края на лечението са отчетени като неуспешно лечение. При този анализ е наблюдаван успешен терапевтичен отговор при 41% от пациентите и в двете терапевтични групи.

При вторичен анализ, при който са използвани оценките на DRC в последната оценявана времева точка (след края на лечението или 2, 6 или 12 седмици след края на лечението), вориконазол и схема на лечение с амфотерицин В, последван от флуконазол е имало успешен отговор съответно при 65% и 71% от пациентите. Оценката на изследователя за успешен резултат от лечението във всяка от тези времеви точки е показана в следващата таблица.

Времева точка	Вориконазол (N=248)	Амфотерицин В → флуконазол (N=122)
След 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 рефракторни инфекции с *Candida*

В проучване, включващо 55 пациента със сериозни рефракторни инфекции с *Candida* (включително кандидемия, дисеминирана или други инвазивни кандидози), при които предишно антимикотично лечение, по-специално с флуконазол, е било неефективно. Успешен терапевтичен отговор е наблюдаван при 24 пациента (15 с пълен отговор, 9 с частичен отговор). При видове, не принадлежащи към *albican*, които са флуконазол-резистентни, е наблюдаван успешен резултат при 3/3 пациента с инфекция с *C. Krusei* (пълен отговор) и при 6/8 пациента с инфекция с *C. Glabrata* (5 с пълен отговор, 1 с частичен отговор). Данните за клинична ефикасност са подкрепени с ограничени данни за чувствителност.

Scedosporium и *Fusarium* инфекции

Вориконазол е показал ефективност срещу следните редки гъбични патогени:

Scedosporium spp.: Успешен отговор към лечението с вориконазол е наблюдаван при 16 (6 с пълен отговор, 10 с частичен отговор) от 28 пациента с инфекция с *S. apiospermum* и при 2 (и двамата с частичен отговор) от 7 пациента с инфекция с *S. prolificans*. Допълнително, успешен терапевтичен резултат е наблюдаван при 1 от 3 пациента с инфекции, причинени от повече от един организъм, включително *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Седем (3 с пълен отговор, 4 с частичен отговор) от 17 пациента са били успешно лекувани с вориконазол. От тези 7 пациента, 3 са били с инфекция на окото, 1 е бил с инфекция на синусите и 3 пациента са били с дисеминирана инфекция. При двама от четирима допълнителни пациента с фузариоза, които са имали инфекция, причинена от няколко организма, резултатът от лечението е бил успешен.

Голяма част от пациентите, получаващи лечение с вориконазол за някоя от изброените по-горе редки инфекции, са били с непоносимост или с рефрактерност към предшестващо антимикотично лечение.

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

Вориконазол е сравнен с итраконазол като първична профилактика в условията на открито, сравнително, многоцентрово проучване при възрастни и юноши, които са реципиенти на



алогенна ТХСК без предшестваща доказана или вероятна ИГИ. Успехът от лечението се дефинира като способност за продължаване на профилактиката с изпитваното лекарство за 100 дни след ТХСК (без спиране на лечението за >14 дни) и преживяемост без наличие на доказана или вероятна ИГИ за период от 180 дни след ТХСК. Модифицираната предвидена за лечение група (MITT) включва 465 реципиенти на алогенна ТХСК, като 45% от пациентите имат AML (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. Средната продължителност на профилактиката с изпитваното лекарство е 96 дни при вориконазол и 68 дни при итраконазол в модифицираната предвидена за лечение група (MITT).

Честотата на успех и другите вторични крайни точки са представени в следната таблица:

Крайни точки в проучването	Вориконазол N=224	Итраконазол N=241	Разлика в съотношенията 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 доказан или вероятни ИГИ до ден 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Развили доказан 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 в проучването

** Разлики, представени като съотношение, 95% ДИ и p-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 AML и на схеми за миелоаблативна подготовка, са представени в следната таблица:

AML (остра миелогенна левкемия)

Крайни точки на проучването	Вориконазол (N=98)	Итраконазол (N=109)	Разлика 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% (1,3%, 27,7%)**



- * Първична крайна точка в проучването
- **При 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 в проучването	Вориконазол (N=125)	Интраконазол (N=143)	Разлика 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 в проучването
- **При 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, не-сравнително, 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 (МИТТ) включва 40 пациенти с предшестваща ИГИ, от които 31 с аспергилоза, 5 с кандидоза и 4 с други ИГИ. Средната продължителност на профилактика с изпитваното лекарство е 95,5 дни в модифицираната предвидена за лечение група (МИТТ). 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 предшестващи 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

В клинични проучвания 705 пациента са получавали лечение с вориконазол за период по-дълъг от 12 седмици, като 164 пациента са получавали вориконазол повече от 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 (IA), от които 14 пациенти са имали доказана или вероятна IA и са били включени в МИТТ анализите за ефикасност. Във второто проучване са били включени 22 пациенти с инвазивна кандидоза, включваща кандидемия (ICC) и езофагеална кандидоза (ЕС), при които е било необходимо първично или спасително лечение, като от тях 17 са били включени в МИТТ анализите за ефикасност. При пациенти с IA 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 годишна възраст. При пациенти с ICC степента на глобален отговор в края на лечението е била 85,7% (6/7), а за пациенти с ЕС – 70% (7/10). Общата степен на отговор (общо за ICC и ЕС) е била 88,9% (8/9) при тези на възраст 2 до <12 години и 62,5% (5/8) при тези на възраст 12 до <18 години.

Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QTc-интервала

Проведено е плацебо контролирано, рандомизирано, кръстосано проучване с единична доза оценка на ефекта върху QTc интервала при здрави доброволци с три перорални дози вориконазол и кетоконазол. Коригираното спрямо плацебо средно максимално удължаване на QTc интервала спрямо изходната стойност след прилагане на дози от 800, 1200 и 1600 mg.



вориконазол е било съответно 5,1, 4,8, и 8,2 msec и 7,0 msec след доза от 800 mg кетоконазол. Нито един доброволец, от която и да е група не е получил удължаване на QTc интервала ≥ 60 msec от изходното ниво. При нито един доброволец този интервал не е надхвърлил потенциалния клинично значим праг от 500 msec.

5.2 Фармакокинетични свойства

Основни 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 или хемопоеична тъкан), наблюдаваните фармакокинетични характеристики - бърза и последователна абсорбция, натрупване и нелинейна фармакокинетика, съответстват на тези, наблюдавани при здрави доброволци.

Фармакокинетиката на вориконазол има нелинеен характер поради насищане на неговия метаболизъм. При повишаване на дозата се наблюдава по-голямо от пропорционалното нарастване на експозицията. Установено е, че повишаването на пероралната доза от 200 mg два пъти дневно до 300 mg два пъти дневно води до средно 2,5-кратно повишаване на експозицията (AUC_{τ}). Пероралната поддържаща доза от 200 mg (или 100 mg за пациенти с тегло под 40 kg) достига експозиция на вориконазол сходна с тази при интравенозна доза от 3 mg/kg. Перорална поддържаща доза от 300 mg (или 150 mg за пациенти с тегло под 40 kg) достига експозиция сходна с тази при интравенозна доза от 4 mg/kg. При прилагане на препоръчаните интравенозни или перорални натоварващи дози плазмените концентрации са близки до равновесните, които се достигат през първите 24 часа на дозиране. Без прилагане на натоварваща доза, натрупването става при многократно дозиране два пъти дневно, като равновесните плазмени концентрации на вориконазол при повечето индивиди се достигат до 6-ия ден.

Абсорбция

След перорално приложение вориконазол се абсорбира бързо и почти напълно, като максималните плазмени концентрации (C_{max}) се достигат до 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност на вориконазол след перорално приложение се изчислява на 96%. При многократно приложение на вориконазол едновременно с богата на мазнини храна C_{max} и AUC_{τ} се понижават съответно с 34% и 24%. Абсорбцията на вориконазол не се повлиява от промените на стомашното рН.

Разпределение

Обемът на разпределение при равновесни концентрации на вориконазол е изчислен на 4.6 l/kg, което предполага екстензивно разпределение в тъканите. Свързването с плазмените протеини е изчислено на 58%.

Пробите от ликвор от осем пациента, включени в програми с милосърдна цел, са показали концентрации с определими нива на вориконазол при всички пациенти.

Биотрансформация

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

Различията във фармакокинетиката на вориконазол между отделните индивиди са големи.

In vivo проучванията показват, че CYP2C19 участва значимо в метаболизма на вориконазол. Този ензим проявява генетичен полиморфизъм. Например, очаква се, че 15-20% от азиатската популация са лоши метаболизатори. При европейската и черната раса честотата на лошите метаболизатори е 3-5%. Проучвания, проведени при здрави индивиди от европейска раса, Япония, показват, че при слабите метаболизатори има средно 4-пъти по-висока експозиция на вориконазол (AUC_{τ}), отколкото съответните хомозиготни екстензивни метаболизатори.



Индивиди, които са хетерозиготни екстензивни метаболизатори, имат експозиция на вориконазол средно 2-пъти по-висока в сравнение с тази при хомозиготните екстензивни метаболизатори.

Основният метаболит на вориконазол е N-оксид, който е 72% от циркулиращите радиобелязани 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 прилагане на радиобелязана доза вориконазол, приблизително 80% от радиоактивността се откриват в урината след многократно интравенозно дозиране, а 83% се откриват в урината след многократно перорално дозиране. Голяма част (>94%) от общата радиоактивност се екскретира през първите 96 часа както след перорално приложение, така и след интравенозно.

Елиминационният полуживот на вориконазол зависи от дозата и е приблизително 6 часа при доза от 200 mg (перорална). Поради нелинейната фармакокинетика елиминационният полуживот не е подходящ за предвиждане на натрупването или елиминирането на вориконазол.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пол

В проучване с многократно перорална доза, стойностите на C_{max} и AUCt 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 били наблюдавани значими разлики в стойностите на C_{max} и AUCt при здрави мъже и жени в старческа възраст (≥ 65 години).

В клиничната програма дозата не е била коригирана въз основа на пола. Профилът на безопасност и плазмените концентрации, които са наблюдавани при пациенти от мъжки и женски пол са били сходни. Следователно не е необходима корекция на дозата в зависимост от пола.

Пациенти в старческа възраст

В проучване с многократно перорална доза, стойностите на C_{max} и AUCt при здрави мъже в старческа възраст (≥ 65 години) са били съответно с 61% и 86% по-високи в сравнение със здрави млади мъже (18-45 години). Не са били наблюдавани значими разлики в стойностите на C_{max} и AUCt при здрави жени в старческа възраст (≥ 65 години) и здрави млади жени (18-45 години).

В терапевтичните клинични проучвания дозата не е била коригирана въз основа на възрастта. Наблюдавана е връзка между плазмените концентрации и възрастта. Профилът на безопасност на вориконазол при млади пациенти и пациенти в старческа възраст е бил сходен и поради това не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Препоръчителните дози при деца и юноши се базират на популационен фармакокинетичен анализ на данни, получени от 112 имунокомпроментирани педиатрични пациента на възраст от 2 до < 12 години и от 26 имунокомпроментирани пациенти в юношеска възраст от 12 до < 17 години. В 3 педиатрични фармакокинетични изследвания са оценени многократни интравенозни дози от 3, 4, 6, 7 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократни перорални дози (прилаган е прах за перорална суспензия) от 4 mg/kg, 6 mg/kg и 200 mg два пъти дневно. В допълнително фармакокинетично проучване при юноши са оценени натоварваща интравенозна доза от 6 mg/kg, прилагана интравенозно два пъти дневно през 1-вия ден, последвано от 4 mg/kg интравенозна доза два пъти дневно и 300 mg перорални таблетки два пъти дневно. По-голяма вариационност между пациентите е наблюдавана при педиатрични пациенти, в сравнение с възрастни.



Сравнение на фармакокинетични данни при педиатрични и възрастни пациенти показва, че предвижданата обща експозиция (AUC_t) при деца, след прилагане на 9 mg/kg интравенозна натоварваща доза, е сравнима с тази при възрастни, след прилагане на 6 mg/kg интравенозна натоварваща доза. Предвижданата обща експозиция при деца, след прилагане на интравенозна поддържаща доза от 4 и 8 mg/kg два пъти дневно, е сравнима с тази при възрастни, след прилагане съответно на интравенозна доза от 3 и 4 mg/kg два пъти дневно. Предвижданата обща експозиция при деца, след прилагане на перорална поддържаща доза от 9 mg/kg (максимално 350 mg) два пъти дневно, е сравнима с тази при възрастни, след прилагане на перорална доза от 200 mg два пъти дневно. Интравенозна доза от 8 mg/kg ще осигури експозиция на вориконазол приблизително 2-пъти по-висока от тази при перорална доза от 9 mg/kg.

По-високите интравенозни поддържащи дози при педиатрични пациенти в сравнение с тези при възрастни, отразяват по-високия елиминационен капацитет при педиатричните пациенти, което се дължи на по-голямото съотношение на масата на черния дроб към телесната маса. Пероралната бионаличност може, обаче, да бъде ограничена при педиатрични пациенти с малабсорбция и с много ниско телесно тегло за тяхната възраст. В такъв случай се препоръчва интравенозно приложение на вориконазол.

Експозициите на вориконазол при голяма част от пациентите в юношеска възраст са били сравними с тези при възрастни, при прилагане на еднакви дозови схеми. Въпреки това е наблюдавана по-ниска експозиция при някои млади юноши, с ниско телесно тегло, в сравнение с възрастни. Възможно е метаболизирането на вориконазол при тези индивиди да е по-сходно до това при деца, отколкото при юноши/възрастни. Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, юношите на възраст от 12 до 14 години с телесно тегло под 50 kg, трябва да получават дозировки за деца (виж точка 4.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция (нива на серумен креатинин > 2.5 mg/dl) се натрупва венозният носител SBECD (виж точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

След перорална единична доза (200 mg), AUC е била 233% по-висока при индивиди с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh A и B) в сравнение с индивидите с нормална чернодробна функция. Свързването на вориконазол с протеините не се повлиява от нарушената чернодробна функция.

В проучване с многократно перорално дозиране, AUC_t е била сходна при индивиди с умерена чернодробна цироза (Child-Pugh B), получаващи поддържаща доза от 100 mg два пъти дневно и индивиди с нормална чернодробна функция, получаващи 200 mg два пъти дневно. Липсват фармакокинетични данни за пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh C). Вижте точки 4.2 и 4.4.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания върху токсичността при многократно приложение на вориконазол показват, че черният дроб е прицелния орган. Подобно на други антимикотични средства хепатотоксичност е наблюдавана при плазмени експозиции, сходни с тези, получени в терапевтични дози при човека. При плъхове, мишки и кучета вориконазол е причинил също и минимални промени в надбъбречните жлези. Конвенционалните фармакологични изследвания за безопасност, генотоксичност или карциногенен потенциал не показват особен риск за хора.

В репродуктивни проучвания вориконазол е показал, че е тератогенен при плъхове и ембриотоксичен при зайци при системни експозиции, равни на тези, получени при терапевтични дози. В проучване на пред- и постнаталното развитие при плъхове при експозиции, по-ниски от тези, получени при хора в терапевтични дози, вориконазол е увеличил



продължителността на гестацията и родовата дейност и е предизвикал дистокия с последваща смъртност на майката и понижена перинатална преживяемост на новородените. Ефектите върху раждането са вероятно медиирани от видово-специфични механизми, включително понижение на естрадиоловите нива и съответстват на тези, наблюдавани при други азолови антимикотични средства. Прилагането на вориконазол не е довело до увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове при експозиции, подобни на тези, получени при хора при терапевтични дози.

Предклиничните данни от проучвания за токсичност при многократно приложение относно интравенозния носител SBECD са показали, че основните ефекти са вакуолизация на епитела на уринарния тракт и активиране на макрофагите в черния дроб и белите дробове. Тъй като резултатът от максимизирания тест върху морски свинчета (GPMТ (guinea pig maximisation test)) е бил положителен, лекарите трябва да имат предвид потенциалния риск за свръхчувствителност на интравенозната лекарствена форма. Стандартните изследвания за генотоксичност и репродуктивност с помощното вещество SBECD не са показали специфичен риск за хора. Не са провеждани изследвания за карциногенност с SBECD. Доказано е, че онечистване в SBECD, е алкилиращ мутагенен агент с данни за карциногенност при гризачи. Това онечистване трябва да се счита за вещество с карциногенен потенциал при хора. Вземайки предвид тези данни продължителността на лечението с интравенозната форма не трябва да е по-дълга от 6 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сулфобутилелтер-β-циклодекстрин натрий (SBE-β-CD)

6.2 Несъвместимости

Вориконазол Сандоз не трябва да се прилага в една и съща линия или канюла едновременно с други интравенозни продукти. След приключване на инфузията с Вориконазол Сандоз, линията може да бъде използвана за прилагане на други интравенозни продукти.

Кръвни продукти и краткотрайна инфузия на концентрирани електролитни разтвори:

Електролитните нарушения като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с вориконазол (вж. точки 4.2 и 4.4).

Вориконазол Сандоз не трябва да се прилага едновременно с какъвто и да е кръвен продукт или краткотрайна инфузия на концентрирани електролитни разтвори, дори ако двете инфузии се прилагат в отделни линии.

Общо парентерално хранене: Общото парентерално хранене (ОПХ) не трябва да се прекъсва, когато се прилага с Вориконазол Сандоз, но трябва да се прилага през отделна линия. Ако инфузията се прилага през катетър с множествен лумен, ОПХ трябва да се прилага през различен канал от този, използван за Вориконазол Сандоз. Вориконазол Сандоз не трябва да се разрежда с 4,2% инфузионен разтвор на натриев бикарбонат. Съвместимостта с други негови 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

2 години

След реконституиране на разтвора:



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

След разреждане на инфузионния разтвор:

Химичната и физичната стабилност на разредения разтвор за инфузия е доказана за 3 часа при температура от 20°C до 30°C.

От микробиологична гледна точка веднъж реконституиран, 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.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

За условията на съхранение след разтваряне и на *разредения разтвор* на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от 25 ml от прозрачно стъкло, тип I, затворен със запушалка от лиофилизирана гума с алуминиева обкатка и пластмасово капаче, поставени в картонена кутия.

Видове опаковки:

1, 5 или 10 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Прахът се разтваря в 19 ml вода за инжекции или в 19 ml натриев хлорид (9 mg/ml (0,9%)) за инфузия, за да се получи обем за изтегляне от 20 ml бистър концентрат, съдържащ 10 mg/ml вориконазол. 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. Изхвърлете флакона, ако вакуумът не изтегли разтворителя във флакона. Разклатете флакона докато прахът се разтвори.

Този лекарствен продукт е само за еднократно приложение и всяко неизползвано количество трябва да се изхвърли, като само бистър разтвор без частици трябва да се използва.

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

Необходимо количество вориконазол концентрат от 10 mg/ml

Телесно тегло (kg)	Количество вориконазол концентрат (10 mg/ml), необходим за:				
	3 mg/kg доза (брой флакони)	4 mg/kg доза (брой флакони)	6 mg/kg доза (брой флакони)	8 mg/kg доза (брой флакони)	9 mg/kg доза (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)	-	-

Разтвореният 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 с тези, посочени по-горе и в точка 6.2 не е известна.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
SI-1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.№: 20140124

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

Дата на първо разрешаване: 14.04.2014

Дата на последно подновяване: 22.10.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2026

