

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рез. №	20270059
Разрешение №	72799 22-07-2026
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол хамелн 200 mg прах за инфузионен разтвор
Voriconazole hameln 200 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол.

След разтваряне (общ обем от 20 ml) всеки ml съдържа 10 mg вориконазол (*voriconazole*).
Веднъж разтворен, преди приложение задължително допълнително се разрежда.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон съдържа 88,74 mg натрий и 2 400 mg хидроксипропил бетадекс.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял лиофилизиран прах, без видими признаци на замърсяване.

След разтваряне с вода за инжекции, или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, pH е между 5,0 – 7,0 с осмолалитет 530 mOsmol/kg $\pm$ 10 %.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Лечение на инвазивна аспергилоза.

Лечение на кандидемия при пациенти без неутропения.

Лечение на флуконазол-резистентни сериозни инвазивни *Candida* инфекции (включително *C. krusei*).

Лечение на сериозни гъбични инфекции, причинени от *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.

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

Профилактика на инвазивни гъбични инфекции при високорискови реципиенти с алогенна трансплантация на хемопоеетични 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 хамелн да се прилага при максимална скорост на инфузията 3 mg/kg на час за 1 до 3 часа.

Лечение

Възрастни

Лечението трябва да бъде започнато с определената натоварваща доза интравенозен или перорален Вориконазол хамелн, целяща достигане през първия ден на плазмени концентрации, близки до стационарните. Предвид високата бионаличност при перорален прием (96 %; вж. точка 5.2), в случай че е клинично оправдана, е уместно преминаване от интравенозно към перорално приложение.

Следващата таблица предлага детайлна информация за препоръчителните дози:

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

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

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка в зависимост от клиничния и микологичния отговор на пациента. Продължителната експозиция на вориконазол с времетраене над 180 дни (6 месеца) изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.1). Клиничните данни за установяване на безопасността на интравенозно прилаган хидроксипропил бетадекс при продължително лечение са ограничени (вж. точка 5.2).

Адаптиране на дозата (възрастни)

При неспособност на пациента да понесе интравенозно лечение с 4 mg/kg два пъти дневно дозата 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, приложена перорално. За пациенти под 40 kg пероралната доза може да бъде повишена до 150 mg два пъти дневно.

При неспособност на пациентите да понесат лечение при тези по-високи дози, пероралната доза се намалява на стъпки от 50 mg до поддържаща доза 200 mg два пъти дневно (100 mg два пъти дневно за пациенти под 40 kg).

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

Деца (2 до < 12 години) и млади юноши с ниско телесно тегло (12 до 14 години и < 50 kg)
Вориконазол трябва да бъде дозиран като при деца, тъй като тези млади юноши могат да метаболизират вориконазол по начин по-близък до деца, отколкото до възрастни.

Препоръчителният режим на дозиране е следният:



	Интравенозно приложение	Перорално приложение
Натоварваща схема на прилагане (през 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 при 112 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 26 имунокомпрометирани юноши на възраст от 12 до < 17 години.

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

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

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

В случай че терапевтичният отговор на пациента към лечението е неадекватен, интравенозната доза може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg. Ако пациентът не може да понесе лечението, редуцирайте 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 от неутропенията или имunosупресията. В случай на продължаваща имunosупресия или реакция на трансплантата срещу реципиента (РТСР), тя може да бъде продължена до 180 дни след трансплантацията (вж. точка 5.1).

Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане при профилактика е същата като при лечение в съответствие с възрастовите групи. Моля, направете справка с таблиците за лечение, представени по-горе.

Продължителност на профилактиката

Безопасността и ефикасността на приложението на вориконазол в продължение на повече от 180 дни не е адекватно проучена в условията на клинични изпитвания.

Употребата на вориконазол за профилактика в продължение на повече от 180 дни (6 месеца) изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.1). Клиничните данни за установяване на безопасността на интравенозно прилаган хидроксипропил бетадекс при продължително лечение са ограничени (вж. точка 5.2).

Следните инструкции важат както за лечение, така и за профилактика

Адаптиране на дозата

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



Адаптиране на дозата в случай на съвместно приложение

Рифабутин и фенитоин може да бъдат приложени едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол се увеличи от 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 на вориконазол се повиши до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата на ефавиренц се намали с 50%, т.е. 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 адаптиране 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 хидроксипропил бетадекс. При тези пациенти трябва да бъде приложен перорален вориконазол, освен ако оценката на съотношението риск/полза не оправдава употребата 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). Не се препоръчва употребата при пациенти, които не са на хемодиализа.

Вориконазол се хемодиализира с клирънс от 121 ml/min. 4-часовият хемодиализен сеанс не отстранява достатъчно количество вориконазол, за да се налага адаптиране на дозата.

Клирънсът на интравенозния носител хидроксипропил бетадекс, при хемодиализа е $37,5 \pm 24$ ml/min.

Чернодробно увреждане

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

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

Съществуват ограничени данни за безопасността на Вориконазол хамелн при пациенти с отклонения в чернодробните функционални показатели (аспартат трансaminaза [AST], аланин трансaminaза [ALT], алкална фосфатаза [ALP]) или общ билирубин >5 пъти над горната граница на нормата).

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Вориконазол хамелн при деца на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Клиничните данни за установяване на безопасността на интравенозно прилаган хидроксипропил бетадекс при педиатричната популация са ограничени.

Начин на приложение

Вориконазол хамелн 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.

Взаимодействащите лекарства, изброени в тази точка и точка 4.5, са ориентировъчни и не се считат за изчерпателен списък на всички възможни лекарства, които може да са противопоказани.

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

- терфенадин
- астемизол
- цизаприд
- пимозид
- луразидон
- хинидин
- ивабрадин
- ергоалкалоиди (напр. ерготамин, дихидроерготамин)
- сиролимус
- налоксегол
- толвалптан
- финеренон
- еплеренон
- воклоспорин
- венетоклакс: противопоказано е едновременното приложение в началото и по време на фазата на титриране на дозата венетоклакс.

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

- Противопоказано е едновременното приложение с рифампицин, карбамазепин, барбитурати с дълготрайно действие, напр. фенобарбитал и жълт кантарион (вж. точка 4.5).
- Ефавиренц
Противопоказано е едновременното приложение на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц 400 mg веднъж дневно или по-високи (вж. точка 4.5). За информация относно едновременното приложение на вориконазол с по-ниски дози ефавиренц вижте точка 4.4.
- Ритонавир
Противопоказано е едновременното приложение с високи дози ритонавир (400 mg и повече два пъти дневно) (вж. точка 4.5). За информация относно едновременното приложение с по-ниски дози ритонавир вижте точка 4.4.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Повишено внимание е необходимо при предписване на Вориконазол хамели на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също точка 4.8).

Продължителност на лечение

Продължителността на лечение с интравенозната форма не трябва да бъде по-голяма от 6 дни (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, с рискови фактори, които може да са причина за тях, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващи лекарствени продукти. Вориконазол трябва да бъде прилаган с повишено 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 лекарствен продукт, за който се знае, че удължава QTc интервала.
- 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 4.2). При здрави доброволци е проведено проучване, изследващо ефекта върху QTc интервала на еднократни дози вориконазол до 4 пъти по-високи от обичайната дневна доза. При нито едно от изследваните лица не е бил регистриран интервал, надхвърлящ потенциално клинично значимата граница от 500 msec (вж. точка 5.1).

Реакции, свързани с инфузията

По време на приложение на интравенозната форма на вориконазол са били наблюдавани реакции, свързани с инфузията - предимно зачервяване и гадене. В зависимост от тежестта на симптоматиката трябва да се обсъди спиране на лечението (вж. точка 4.8).

Чернодробна токсичност

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

Проследяване на чернодробната функция

Пациентите, които получават Вориконазол хамелн, трябва да бъдат внимателно проследявани за чернодробна токсичност. Клиничното поведение трябва да включва лабораторна оценка на чернодробната функция (особено AST и ALT) при започване на лечението с Вориконазол хамелн и най-малко веднъж седмично през първия месец от лечението. Лечението трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност; ако, обаче, на база на оценката на съотношението полза/риск то бъде продължено (вж. точка 4.2), честотата на проследяване може да бъде намалена до веднъж месечно, ако няма изменения във функционалните чернодробни показатели.

Ако настъпи изразено повишаване на функционалните чернодробни показатели, Вориконазол хамелн трябва да се спре, освен ако медицинската преценка на съотношението полза/риск от лечението за пациента оправдава продължаване на прилагането.

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

Сериозни дерматологични нежелани реакции

- **Фототоксичност**

Освен това Вориконазол хамелн се свързва с фототоксичност, включително реакциите ефелиди, лентиги, актинична кератоза и псевдопорфирия. Има повишен риск от кожни реакции/токсичност при съпътстваща употреба на фотосенсибилизиращи средства (като метотрексат и други). Препоръчва се всички пациенти, включително децата да



излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с Вориконазол хамелн и да вземат мерки, като защитно облекло и слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF).

- **Сквамозноклетъчен кожен карцином (СКК)**

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

- **Тежки кожни нежелани реакции**

При употребата на вориконазол се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или фатални. При развитие на обрив пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, а при прогресиране на лезиите Вориконазол хамелн трябва да бъде спрян.

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, получаващи дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (включително инхалаторни кортикостероиди, като будезонит, и интраназални кортикостероиди), трябва да бъдат внимателно проследявани за дисфункция на надбъбречния кортекс както по време на, така и при прекратяване на лечение с вориконазол (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми на синдром на Cushing или надбъбречна недостатъчност.

Дългосрочна терапия

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

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

При пациенти с трансплантации се съобщава за неинфекциозен периостит с повишени стойности на флуорид и алкална фосфатаза. Ако при пациента се появи костна болка и се установят рентгенологични находки, съответстващи на периостит, трябва да се обмисли прекратяване на Вориконазол хамелн 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 хамелн, е наблюдавана остра бъбречна недостатъчност. Пациентите, лекувани с вориконазол, обикновено са лекувани 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 развитие на абнормна бъбречна функция. Това задължително включва лабораторна оценка, по-специално на серумния креатинин.

Проследяване на функцията на панкреаса

Пациенти, особено деца, с рискови фактори за остър панкреатит (напр., скорошна химиотерапия, трансплантация на хемопоеични стволови клетки [HSCT]), трябва да бъдат под непосредствено наблюдение по време на лечение с Вориконазол хамелн. Може да се обмисли проследяване на серумната 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 педиатрични пациенти на възраст две години или по-големи. В педиатричната популация е наблюдавана по-висока честота на повишаване на стойностите 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 до < 12 години с малабсорбция и много ниско телесно тегло за възрастта. В този случай се препоръчва интравенозно приложение на вориконазол.

- Сериозни дерматологични нежелани реакции (включително СКК)

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

Профилактика

В случай 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 вориконазола и прилагане на алтернативни противогъбични средства.

Фенитоин (CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор)

Препоръчва се внимателно проследяване на фенитоиновите нива при едновременно приложение на фенитоин и вориконазол. Едновременното приложение на вориконазол и фенитоин 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 повиши 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).

Гласдегиб (CYP3A4 субстрат)

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

Рифабутин (мошен CYP450 индуктор)

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

Ритонавир (мошен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

Едновременно прилагане на вориконазол и нискодозов ритонавир (100 mg два пъти дневно) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск за пациента не оправдава употребата на вориконазол (вж. точки 4.3 и 4.5).

Еверолимус (субстрат на CYP3A4, субстрат на гликопротеин Р)

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 дозирането в тази ситуация (вж. точка 4.5).

Метадон (CYP3A4 субстрат)

При едновременно приложение с вориконазол се препоръчва често проследяване на нежеланите реакции и токсичността, свързани с метадон, включително удължаване на QTc, тъй като след едновременно приложение с вориконазол е наблюдавано повишение на концентрациите на метадон. Възможно е да се наложи намаляване на дозата на метадон (вж. точка 4.5).

Краткодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се обмисли намаляване на дозата на алфентанил, фентанил и други краткодействащи опиати със сходна на алфентанил структура, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. суфентанил), когато се прилагат едновременно с вориконазол (вж. точка 4.5). Тъй като полуживотът на алфентанил е 4-кратно удължен, когато алфентанил се прилага едновременно с вориконазол и при публикувано независимо проучване, едновременното прилагане на вориконазол с фентанил води до увеличаване на средните стойности на AUC 0-∞ на фентанил, може да е необходимо често проследяване за свързаните с опиати нежелани реакции (включително по-дълго респираторно проследяване).

Дългодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Намаляване на дозата на оксикодон и други дългодействащи опиати, метаболизиращи от CYP3A4 (напр. хидрокодон) трябва да се има предвид при едновременно приложение с вориконазол. Може да се наложи често проследяване за свързаните с опиати нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Флуконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор)

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

Помощни вещества

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 88,74 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 4,44 mg от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.



Максималната дневна доза от този продукт е еквивалентна на 26,6 2% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен и се счита, че представлява високо съдържание на натрий.

Хидроксипропил бетадекс

Прахът за инфузионен разтвор съдържа циклодекстрини (2 400 mg циклодекстрини във всеки флакон, които са еквивалентни на 120 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.

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

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. Инхибитори или индуктори на тези изоензими могат съответно да повишат или понижат плазмените концентрации на вориконазол и има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани от тези CYP450 изоензими, по-конкретно за вещества, метаболизирани чрез CYP3A4, тъй като вориконазол е силен CYP3A4 инхибитор, въпреки че увеличаването на AUC е зависимо от субстрата (вж. таблицата по-долу).

Ако не е уточнено друго, проучванията за лекарствени взаимодействия са проведени при здрави възрастни индивиди от мъжки пол, като е прилагано многократно дозиране до достигане на стационарно състояние с перорален вориконазол от 200 mg два пъти дневно. Тези резултати са релевантни и към други популации и пътища на въвеждане.

Вориконазол трябва да се прилага с внимание при пациенти, приемащи съпътстваща терапия, за която е известно, че удължава QTc интервала. Едновременно прилагане е противопоказано и в случаите, когато вориконазол може да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани от CYP3A4 изоензими (някои антихистамини, хинидин, цизаприд, пимозид и ивабрадин) (вж. по-долу и точка 4.3).

Таблица с взаимодействия

Взаимодействията между вориконазол и други лекарствени продукти са описани в таблицата по-долу (веднъж дневно като „QD“, два пъти дневно като „BID“, три пъти дневно като „TID“ и неопределено като „ND“) подредени по терапевтичен клас. Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър е базирана на 90% доверителен интервал на средно геометричното отношение в рамките на ($\leftrightarrow$), под ($\downarrow$) или над ($\uparrow$) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двупосочно взаимодействие. AUC_t, AUC_i и AUC_{0-∞} представляват площта под кривата в един дозов интервал от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

Лекарствените продукти, изброени в таблицата, са ориентировъчни и не се считат за изчерпателен списък на всички възможни лекарствени продукти, които са противопоказани или може да взаимодействат с вориконазол.



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



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



Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки при едновременно приложение
Венетоклакс [CYP3A субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно значително ще повиши плазмените концентрации на венетоклакс.	Съпътстващото приложение на вориконазол е противопоказано при започване и по време на фазата на титриране на дозата на венетоклакс (вж. точка 4.3). Необходимо е намаляване на дозата венетоклакс, съгласно указанията в информацията за предписване при постоянен ежедневен прием; препоръчва се внимателно проследяване за признаци на токсичност.
Vinca алкалоиди (включително, но не само: винкристин и винбластин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на vinca алкалоидите и да предизвика невротоксичност.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на vinca алкалоидите.
Антикоагуланти		
Варфарин (30 mg единична доза, приложена едновременно с 300 mg BID вориконазол) [CYP2C9 субстрат]	Максималното удължаване на протромбиновото време е приблизително 2 пъти.	Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи изследвания на коагулацията, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира съответно.
Други перорални кумарини (включително, но не само: фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да доведе до удължаване на протромбиновото време.	
Антиконвулсанти		
Карбамазепин и дългодействащи барбитурати (включително, но не само: фенобарбитал, мефобарбитал) [мощни CYP450 индуктори]	Въпреки че не е проучвано, карбамазепин и дългодействащи барбитурати вероятно ще понижат значително плазмените концентрации на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3).



Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки при едновременно приложение
Фенитоин [CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор] 300 mg QD 300 mg QD (едновременно приложение с вориконазол 400 mg BID)*	Вориконазол C_{max} ↓ 49% Вориконазол AUC_t ↓ 69% Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC_t ↑ 81% В сравнение с вориконазол 200 mg BID, C_{max} на вориконазол ↑ 34% AUC_t на вориконазол ↑ 39%	Трябва да се избягва съпътстващата употреба на вориконазол и фенитоин, освен ако ползата надвишава риска. Препоръчва се внимателно проследяване на плазмените нива на фенитоин. Фенитоин може да се прилага едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол е повишена до 5 mg/kg интравенозно BID или от 200 mg до 400 mg перорално BID (100 mg до 200 mg перорално BID при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.2).
Антидиабетични средства		
Сулфонилурейни производни (включително, но не само: толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на сулфонилурейните производни и да предизвика хипогликемия.	Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата сулфонилурейни производни.
Антимикотици		
Флуконазол (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C_{max} ↑ 57% Вориконазол AUC_t ↑ 79% Флуконазол C_{max} ND Флуконазол AUC_t ND	Понижената доза и/или честотата на прилагане на вориконазол и флуконазол, които биха елиминирали този ефект, не са установени. Препоръчва се проследяване за свързаните с вориконазол нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.
Антихистамини		
Астемизол [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на астемизол може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i>.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Терфенадин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на терфенадин може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i>.	Противопоказано (вж. точка 4.3).



Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки при едновременно приложение
Лекарства срещу ХИВ		
Индинавир (800 mg TID) [CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Индинавир C_{max} ↔ Индинавир AUC_{τ} ↔ Вориконазол C_{max} ↔ Вориконазол AUC_{τ} ↔	Няма корекция на дозата
Ритонавир (протеазен инхибитор) [моцнен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Висока доза (400 mg BID) Ниска доза (100 mg BID)*	 Ритонавир C_{max} и AUC_{τ} ↔ Вориконазол C_{max} ↓ 66% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 82% Ритонавир C_{max} ↓ 25% Ритонавир AUC_{τ} ↓ 13% Вориконазол C_{max} ↓ 24% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 39%	 Едновременното приложение на вориконазол и високи дози ритонавир (400 mg и по-високи BID) е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на вориконазол и нискодозов ритонавир (100 mg BID) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск при пациента оправдава употребата на вориконазол.
Други протеазни инхибитори срещу ХИВ (включително, но не само: саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [CYP3A4 субстрати и инхибитори]	Не е проучвано клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че вориконазол може да инхибира метаболизма на протеазните инхибитори срещу ХИВ и метаболизмът на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от протеазните инхибитори срещу ХИВ.	Внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и може да е необходима корекция на дозата.



Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки при едновременно приложение
Ефавиренц (ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI)) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Ефавиренц 400 mg QD, прилаган едновременно с вориконазол 200 mg BID* Ефавиренц 300 mg QD, приложен едновременно с вориконазол 400 mg BID*	Ефавиренц C_{max} ↑ 38% Ефавиренц AUC_{τ} ↑ 44% Вориконазол C_{max} ↓ 61% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 77% В сравнение с ефавиренц 600 mg QD, C_{max} на ефавиренц ↔ AUC_{τ} на ефавиренц ↑ 17% В сравнение с вориконазол 200 mg BID, C_{max} на вориконазол ↑ 23% AUC_{τ} на вориконазол ↓ 7%	Употребата на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц 400 mg QD или по-високи е противопоказано (вж. точка 4.3). Вориконазол може да се прилага едновременно с ефавиренц, ако поддържащата доза вориконазол е повишена до 400 mg BID и дозата на ефавиренц е понижена до 300 mg QD. Когато лечението с вориконазол се спре, трябва да се възстанови първоначалната доза на ефавиренц (вж. точки 4.2 и 4.4).
Други ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) (включително, но не само: делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е проучвано клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от NNRTI и вориконазол може да инхибира метаболизма на NNRTI. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от NNRTI.	Внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и може да е необходима корекция на дозата.
Антипсихотици		
Луразидон [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно значително ще повиши плазмените концентрации на луразидон.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Пимозид [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на пимозид може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i>.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Противовирусни лекарства		
Летермовир [CYP2C9 и CYP2C19 индуктор]	Вориконазол C_{max} ↓ 39% Вориконазол AUC_{0-12} ↓ 44% Вориконазол C_{12} ↓ 51%	Ако съпътстващо приложение на вориконазол с летермовир не може да се избегне, проследявайте за загуба на ефикасността на вориконазол.



Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки при едновременно приложение
Бензодиазепини		
[CYP3A4 субстрати] Мидазолам (0,05 mg/kg интравенозно единична доза) Мидазолам (7,5 mg перорално единична доза) Други бензодиазепини (включително, но не само: триазолам, алпразолам)	В независимо публикувано проучване, AUC _{0-∞} на мидазолам ↑ 3,7 пъти В независимо публикувано проучване, C _{max} на мидазолам ↑ 3,8 пъти AUC _{0-∞} на мидазолам ↑ 10,3 пъти Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на други бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4, и да доведе до удължаване на седативния ефект.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата бензодиазепини.
Средства, повлияващи сърдечносъдовата система		
Ивабрадин [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на ивабрадин може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Потенциатори на трансмембрания регулатор на проводимостта при кистозна фиброза		
Ивакафтор [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно ще повиши плазмените концентрации на ивакафтор с риск от повишаване на нежеланите реакции.	Препоръчва се намаляване на дозата ивакафтор.
Ерго-производни		
Ергоалкалоиди (включително, но не само: ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на ергоалкалоидите и да доведе до ерготизъм.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Лекарства, повлияващи мотилитета на стомашно-чревния тракт		
Цизаприд [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на цизаприд може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Билкови лекарства		
Жълт кантарион [CYP450 индуктор; P-gp индуктор] 300 mg TID (прилаган едновременно с вориконазол 400 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване, AUC _{0-∞} на вориконазол ↓ 59%	Противопоказано (вж. точка 4.3).



Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки при едновременно приложение
Имуносупресори		
[CYP3A4 субстрати]		
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 се намали наполовина и внимателно да се проследяват нивата на циклоспорин. Повишените нива на циклоспорин са свързани с нефротоксичност. <u>При преустановяване на приема на вориконазол нивата на циклоспорин трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши според необходимостта.</u>
Еверолимус <i>[също P-gp субстрат]</i>	Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно значително ще повиши плазмените концентрации на еверолимус.	Едновременното приложение на вориконазол и еверолимус не се препоръчва, тъй като се очаква вориконазол да повиши значително концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).
Сиролимус (2 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване, C_{max} на сиролимус ↑ 6,6 пъти AUC _{0-∞} на сиролимус ↑ 11 пъти	Едновременното приложение на вориконазол и сиролимус е противопоказано (вж. точка 4.3).
Такролимус (0,1 mg/kg единична доза)	C_{max} на такролимус ↑ 117% AUC _t на такролимус ↑ 221%	При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага такролимус, се препоръчва дозата на такролимус да се понижи до една трета от първоначалната доза и нивата на такролимус внимателно да се проследяват. Повишените нива на такролимус се свързват с нефротоксичност. <u>При преустановяване на приема на вориконазол нивата на такролимус трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши според необходимостта.</u>
Воклоспорин	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност	Противопоказано (вж. точка 4.3).



Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки при едновременно приложение
	вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на воклоспорин.	
Микофенолова киселина (1 g единична доза) [субстрат на UDP глюкофонил трансфераза]	Микофенолова киселина $C_{max} \leftrightarrow$ Микофенолова киселина $AUC_t \leftrightarrow$	Няма корекция на дозата
Антидислипидемични лекарства/инхибитори на HMG-CoA редуктаза		
Статини (напр., ловастатин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на статините, които се метаболизират от CYP3A4, и може да доведе до рабдомиолиза.	Ако съпътстващото приложение на вориконазол със статини, които се метаболизират от CYP3A4, не може да се избегне, трябва да се обмисли понижаване на дозата статин.
Нестероидни селективни антагонисти на минералкортикоидния рецептор		
Финеренон [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на финеренон.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Еплеренон [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на еплеренон.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)		
[CYP2C9 субстрати]		Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Ибупрофен (400 mg единична доза)	S-ибупрофен $C_{max} \uparrow 20\%$ S-ибупрофен $AUC_{0-\infty} \uparrow 100\%$	
Диклофенак (50 mg единична доза)	Диклофенак $C_{max} \uparrow 114\%$ Диклофенак $AUC_{0-\infty} \uparrow 78\%$	
Опиоиди		
Дългодействащи опиати [CYP3A4 субстрати]	В независимо публикувано проучване, C_{max} на оксикодон $\uparrow 1,7$ пъти $AUC_{0-\infty}$ на оксикодон $\uparrow 3,6$ пъти	Трябва да се обмисли намаляване на дозата оксикодон и други опиати с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4 (напр. хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на свързани с опиатите нежелани реакции.
Оксикодон (10 mg единична доза)		
Метадон (32-100 mg QD) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) $C_{max} \uparrow 31\%$ R-метадон (активен) $AUC_t \uparrow 47\%$ S-метадон $C_{max} \uparrow 65\%$ S-метадон $AUC_t \uparrow 103\%$	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QTc интервала. Може да е необходимо намаляване на дозата метадон.



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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Вориконазол хамелн при бременни жени.

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

Вориконазол хамелн не трябва да бъде прилаган по време на бременност, освен ако ползата при майката отчетливо надвишава потенциалния риск за плода.

Жени в детеродна възраст

Жени в детеродна възраст трябва винаги да използват ефективна контрацепция по време на лечение.

Кърмене

Екскрецията на вориконазол в кърмата не е изследвана. Кърменето трябва да бъде прекратено при започване на лечение с Вориконазол хамелн.

Фертилитет

При проучване върху животни не е установено увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Вориконазол хамелн 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

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на вориконазол при възрастни се основава на интегрирана база данни за безопасност при повече от 2 000 лица (включително 1 603 възрастни в терапевтични изпитвания) и допълнително още 270 възрастни в профилактични изпитвания. Те представляват хетерогенна популация, включително пациенти с малигнени хематологични заболявания, инфектирани с HIV пациенти с езофагеална кандидоза и рефрактерни микотични инфекции, не-неутропенични пациенти с кандидемия или аспергилоза и здрави доброволци.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били зрително увреждане, пирексия, обрив, повръщане, гадене, диария, главоболие, периферен оток, абнормни чернодробни функционални тестове, респираторен дистрес и абдоминална болка.

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

Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблицата по-долу, като се има предвид, че повече от проучванията са били открити, са включени всички нежелани лекарствени реакции с причинно-следствена връзка и техните категории по честота при 1 873 възрастни, от терапевтичните (1 603) и профилактичните (270) сборни проучвания, според системо-органната класификация.

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



При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при лица, получаващи вориконазол:

Системо- органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		синусит	псевдомембранозен колит		
Неоплазми – доброкачест- вени, злокачестве- ни и неопределен- и (вкл. кисти и полипи)		сквамозноклетъче- н карцином (включително кожен СКК in situ или болест на Bowen)*, **			
Нарушения на кръвта и лимфната система		агранулоцитоза ¹ , панцитопения, тромбоцитопения ² , левкопения, анемия	костномозъчна недостатъчност, лимфаденопатия, еозинофилия	дисеминирана вътресъдова коагулация	
Нарушения на имунната система			свръхчувствително- ст	анафилактична реакция	
Нарушения на ендокринната система			адренална недостатъчност, хипотиреоидизъм	хипертиреоидиз- ъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	периферен оток	хипогликемия, хипокалиемия, хипонатриемия			
Психични нарушения		депресия, халюцинации, тревожност, безсъние, възбуда, състояние на обърканост			



Системо- органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на нервната система	главоболие	конвулсии, синкоп, тремор, хипертонус ³ , парестезии, сомнолентност, замаяност	мозъчен оток, енцефалопатия ⁴ , екстрапирамидно нарушение ⁵ , периферна невропатия, атаксия, хипоестезия, дисгеузия	чернодробна енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, нистагъм	
Нарушения на очите	зрително увреждане ⁶	кръвоизлив в ретината	нарушение на зрителния нерв ⁷ , папиларен едем ⁸ , окуловирусна криза, диплопия, склерит, блефарит	атрофия на зрителния нерв, мътнини на роговицата	
Нарушения на ухото и лабиринта			намаление на слуха, вертиго, шум в ушите		
Сърдечни нарушения		надкамерна аритмия, тахикардия, брадикардия	камерно мъждене, камерни екстрасистоли, камерна тахикардия, удължен QT- интервал в електрокардиограм ата, надкамерна тахикардия	<i>torsades de pointes</i> , пълен атриовентрикул арен блок, бедрен блок, нодален ритъм	
Съдови нарушения		хипотония, флебит	тромбофлебит, лимфангит		
Респиратор- ни, гръдни и медиастин- ални нарушения	Респиратор- ен дистрес ⁹	остър респираторен дистрес-синдром, белодробен оток			
Стомашно- чревни нарушения	диария, повръщане, абдоминална болка, гадене	хейлит, диспепсия, констипация, гингивит	перитонит, панкреатит, оток на езика, дуоденит, гастроентерит, глосит		
Хепатобили- арни нарушения	абнормни чернодробни и функционални тестове	жълтеница, холестатична жълтеница, хепатит ¹⁰	чернодробна недостатъчност, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза		



Системо- органен клас	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	ексфолиативен дерматит, алопеция, макулопапулозен обрив, пруритус, еритем, фототоксичност**	синдром на Stevens-Johnson ⁸ , пурпура, уртикария, алергичен дерматит, папулозен обрив, макулозен обрив, екзема	токсична епидермална некролиза ⁸ , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ⁸ , ангиоедем, актинична кератоза*, псевдопорфи- рия, еритема мултиформе, псориазис, фиксиран лекарствен обрив	кожен лупус еритематодес*, ефелиди*, лентиго*
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителн ата тъкан		болка в гърба	Артрит, периостит*,**		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		остра бъбречна недостатъчност, хематурия	бъбречна тубулна некроза, протеинурия, нефрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия	гърдна болка, оток на лицето ¹¹ , астения, студени тръпки	реакция на мястото на инфузията, грипоподобно заболяване		
Изследвания		повишен креатинин в кръвта	повишена урея в кръвта, повишен холестерол в кръвта		

*НЛР, установени в постмаркетинговия период

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

¹ Включва фебрилна неутропения и неутропения.

² Включва имунна тромбоцитопенична пурпура.

³ Включва 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 постмаркетинговия период. Вж. точка 4.8.



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

В условията на клинични изпитвания 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) при вориконазол са много чести. Тези зрителни увреждания са били преходни и напълно обратими, като мнозинството 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 по принцип са били леки, рядко са водили до прекратяване на лечението и не са били свързани с дълготрайни последствия. Зрителните увреждания вероятно са свързани с по-високи плазмени концентрации и/или дози.

Механизмът на действие е неизвестен, въпреки че мястото на действието е най-вероятно в ретината. В проучване при здрави доброволци, изследващо влиянието на вориконазол върху функцията на ретината, вориконазол е предизвикал намаление на амплитудата на вълните на 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 на вориконазол.

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

Дерматологични реакции

Дерматологичните реакции са били много чести при пациенти, лекувани с вориконазол в клинични проучвания, но тези пациенти са имали сериозни подлежащи заболявания и са получавали множество съпътстващи лекарствени продукти. Мнозинството от обривите са били леки до умерени по тежест. Пациентите са развивали тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) (нечесто), токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (рядко) и еритема мултиформе (рядко) по време на лечение с Вориконазол хамелн (вж. точка 4.4).

Ако пациентът развие обрив, той трябва да бъде често проследяван и Вориконазол хамелн да бъде спрял, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност, като ефелиди, лентиги и актинична кератоза, особено при дълготрайно лечение (вж. точка 4.4).

Съобщава се за сквамозноклетъчен кожен карцином (включително кожен СКК *in situ* или болест на Bowen) при пациенти, лекувани с Вориконазол хамелн за дълги периоди от време; механизмът не е установен (вж. точка 4.4).

Чернодробни функционални показатели

Общата честота на повишенията на трансаминазите > 3 x ГГН (което не е задължително да представлява нежелано събитие) в клиничната програма на вориконазол е 18,0 % (319/1 768) при възрастни и 25,8 % (73/283) при педиатрични участници, които са получавали вориконазол в сборните проучвания за терапевтична и профилактична употреба. Отклоненията в тестовите 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 по време на лечението, както без адаптиране на дозата, така и след адаптиране на дозата, включително спиране на лечението.



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

Реакции свързани с инфузията

По време на инфузия на интравенозната форма на вориконазол при здрави доброволци е имало случаи на реакции от анафилактоиден тип, включително зачервяване, пирексия, изпотяване, тахикардия, стягане в гръдния кош, диспнея, прилошаване, гадене, сърбеж 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, в сравнение с 39,6 % от участниците в рамото на итраконазол. Възникналите при лечението чернодробни нежелани събития са довели до трайно спиране на изпитваното лекарство при 50 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 за терапевтична употреба (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 случаи в сравнение с 5,3 % при възрастни). Постмаркетинговите данни предполагат, че може да има повече прояви на кожни реакции (особено еритем) при педиатричната популация в сравнение с възрастните. При 22 пациенти на възраст под 2 години, които са получавали вориконазол в програми за милосърдна употреба, са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции (за които връзка с вориконазол не може да бъде изключена): реакция на фоточувствителност (1), аритмия (1), панкреатит (1), повишен билирубин в кръвта (1), повишени чернодробни ензими (1), обрив (1) и папиларен едем (1). Има постмаркетингови съобщения за панкреатит при педиатрични пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В клинични проучвания е имало 3 случая на случайно предозиране. Всичките са настъпили при педиатрични пациенти, които са получили до пет пъти по-голяма от препоръчаната интравенозна доза вориконазол. Съобщава се за единична реакция на фотофобия с продължителност 10 минути.



Няма известен антидот на вориконазол.

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min. Клирънсът на интравенозния вехикулум хидроксипропил бетадекс при хемодиализа е $37,5 \pm 24$ mL/min. В случай на предозиране хемодиализата може да помогне за отстраняване на вориконазол и хидроксипропил бетадекс от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системно приложение – триазолови производни;
АТС код: J02A C03

Механизъм на действие

Вориконазол е триазолов противогъбичен агент. Първичният механизъм на действие на вориконазол е инхибиране на гъбичното цитохром Р450-медирано 14 алфа-ланостерол деметилиране, основна стъпка при ергостероловия биосинтез при гъбите. Акумулирането на 14 алфа-метилстероли корелира с последващата загуба на ергостерол в гъбичната клетъчна мембрана и може да бъде отговорно за противогъбичната активност на вориконазол. Установено е, че вориконазол е по-селективен към гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото към различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайниците.

Фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия

В 10 терапевтични проучвания средните стойности на средните и максималните плазмени концентрации при отделните участници в проучванията са били съответно 2 425 ng/ml (средно една четвърт в диапазон от 1 193 до 4 380 ng/ml) и 3 742 ng/ml (средно една четвърт в диапазон от 2 027 до 6 302 ng/ml). В терапевтичните проучвания не се установява положителна зависимост между средна, максимална или минимална плазмена концентрация и ефикасността на вориконазол, а при изпитванията за профилактична употреба такава зависимост не е изследвана.

Анализите на фармакокинетичните/фармакодинамични данни от клинични проучвания разкриват положителна зависимост между плазмените концентрации на вориконазол и настъпилите отклонения в чернодробните функционални показатели и зрителни нарушения. Адаптирането на дозата не е изследвано при проучванията за профилактична употреба.

Клинична ефикасност и безопасност

In vitro вориконазол показва широк спектър на противогъбична активност с противогъбично действие към *Candida* spp. (включително флуконазол резистентните *C. krusei* и резистентните шамове на *C. glabrata* и *C. albicans*) и фунгицидната активност към всички изследвани *Aspergillus* spp. В допълнение вориконазол показва *in vitro* фунгицидна активност към развиващи се гъбични патогени, включително такива като *Scedosporium* или *Fusarium*, които имат ограничена чувствителност към съществуващите противогъбични агенти.

Клинична ефикасност, дефинирана като частичен или пълен отговор, е установена при *Aspergillus* spp., включително *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., включително *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*; и ограничен брой *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., включително *S. apiospermum*, *S. prolificans* и *Fusarium* spp.

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



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

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

Гранични стойности

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

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

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

Гранични стойности при изпитване за чувствителност

Критериите за интерпретиране на МИК (минимална потискаща концентрация) при изпитване на чувствителността са установени от European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) за вориконазол и са изброени тук:

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

Клиничен опит

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

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

Вориконазол има *in vitro* фунгицидна активност срещу *Aspergillus* spp. Ефикасността и преживяемостта при първичното лечение на остра инвазивна аспергилоза с вориконазол спрямо конвенционално лечение с амфотерицин В е установена в рандомизирано, многоцентрово открито проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици.

Вориконазол е прилаган интравенозно в натоварваща доза от 6 mg/kg на 12 часа през първите 24 часа, последвано от поддържаща доза от 4 mg/kg на 12 часа най-малко за 7 дни. След това може да се премине на лечение с перорална форма в доза от 200 mg на всеки 12 часа.

Медианната продължителност на лечението с интравенозен вориконазол е била 10 дни (диапазон от 2 – 85 дни). След лечение с интравенозен вориконазол, медианната продължителност на лечението с перорален вориконазол е била 76 дни (диапазон от 2 – 232 дни).

Задоволителен цялостен отговор (пълно или частично обратно развитие на всички съответстващи на заболяването симптоми и белези и първоначално установени рентгенови/бронхоскопски промени) е наблюдаван при 53 % от лекуваните с вориконазол пациенти в сравнение с 31 % от пациентите, лекувани с амфотерицин В. Преживяемостта към 84-ия ден е била статистически значимо по-висока при вориконазол, отколкото при сравнителното лечение, а по отношение на времето до настъпване на смърт и времето



прекъсване на лечението поради прояви на токсичност, проучването показва клинична и статистически значима полза от вориконазол.

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

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

Кандидемия при пациенти без неутропения

Ефикасността на вориконазол в сравнение с терапевтична схема, включваща амфотерицин В, последван от флуконазол при първично лечение на кандидемия е демонстрирана в отворено сравнително проучване. В проучването са включени триста и седемдесет пациенти без неутропения (на възраст над 12 години) с документирана кандидемия, 248 от които са били лекувани с вориконазол. Девет пациенти в групата, лекувана с вориконазол и 5 в групата, лекувана с амфотерицин В, последван от флуконазол, са имали микологично доказана инфекция на дълбоките тъкани. Пациенти с бъбречна недостатъчност са били изключени от това проучване. Средната продължителност на лечението е била 15 дни и в двете терапевтични рамена. В първичния анализ успешният терапевтичен отговор (оценката е направена от Комисия за анализ на данните (*Data Review Committee [DRC]*) на слъпо спрямо изпитвания лекарствен продукт) се дефинира като обратно развитие/подобрене на всички клинични белези и симптоми на инфекция с ерадикация на *Candida* от кръвта и инфектираните дълбоки тъкани 12 седмици след края на лечението. Пациентите, които не са били оценени 12 седмици след края на лечението, са били причислени към категорията неуспешно лечение. В този анализ успешен терапевтичен отговор е отчетен при 41% от пациентите и в двете терапевтични рамена.

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

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

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

Сериозни рефрактерни *Candida* инфекции

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



Scedosporium и Fusarium инфекции

Установено е, че вориконазол е ефективен срещу следните редки причинители на микоза:

Scedosporium spp.: Успешен отговор към лечение с вориконазол е наблюдаван при 16 (6 с пълен, 10 с частичен отговор) от 28 пациенти със *S. apiospermium* и при 2 (и двата с частичен отговор) от 7 пациенти със *S. prolificans* инфекция. Освен това, успешен отговор е наблюдаван при 1 от 3 пациенти с инфекции, причинени от повече от един микроорганизъм включително *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Седем (3 с пълен, 4 с частичен отговор) от 17 пациенти са лекувани успешно с вориконазол. От тези 7 пациенти: трима са имали очна инфекция, един – инфекция на синусите, а трима са имали дисеминирана инфекция. Освен това четирима пациенти с фузариоза са имали инфекция, причинена от няколко микроорганизма, при 2 от тях е отчетен успешен резултат.

Мнозинството от пациентите, лекувани с вориконазол за горепосочените редки инфекции, са били с непоносимост или рефрактерност към предшестващото 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. Медианната 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 на проучването	Вориконазол N = 224	Итраконазол N = 241	Разлика в съотношенията и 95% доверителен интервал (ДИ)	р- стойност
Успех към Ден 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Успех към Ден 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Завършени най-малко 100 дни профилактика с изпитваното лекарство	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Преживели към Ден 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Развили доказани или вероятни ИГИ до Ден 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Развили доказани или вероятни ИГИ до Ден 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	



Развили доказани или вероятни ИГИ по време на прием на изпитваното лекарство	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813
--	---	----------	---------------------	--------

* Първична крайна точка на проучването

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

Честотата на поява на ИГИ до Ден 180 и първичната крайна точка на проучването, която е Успех към Ден 180, съответно при пациентите с 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)	Разлики в съотношенията и 95% доверителен интервал (ДИ)
Поява на ИГИ – Ден 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Успех към Ден 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

* Първична крайна точка на проучването

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

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

Схеми за миелоаблативна подготовка

Крайни точки на проучването	Вориконазол (N = 125)	Итраконазол (N = 143)	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 на проучването

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

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

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

Вориконазол е проучен като вторична профилактика в рамките на открито, 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 (MITT) включва 40 пациенти с предшестваща ИГИ, от които 31 с аспергилоза, 5 с кандидоза и 4 с други ИГИ. Медианната продължителност на профилактика с изпитваното лекарство е 95,5 дни в модифицираната предвидена за лечение група (MITT).

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



Педиатрична популация

Петдесет и трима педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години са лекувани с вориконазол в условията на две проспективни, открити, несравнителни, многоцентрови клинични изпитвания. В едното проучване са участвали 31 пациенти с възможна, доказана или вероятна инвазивна аспергилоза (IA), от които 14 пациенти са имали доказана или вероятна IA и са били включени в МПТТ анализите за ефикасност. Във второто проучване са били включени 22 пациенти с инвазивна кандидоза, включваща кандидемия (ICC) и езофагеална кандидоза (ЕС), при които се е изисквало или първично, или спасително лечение, като от тях 17 са били включени в МПТТ 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 (сборно 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

Едно плацебо-контролирано, рандомизирано кръстосано проучване с единична доза е проведено с цел оценка на ефекта върху QTc интервала при здрави доброволци с три перорални дозировки вориконазол и кетоконазол. Плацебо-коригираното средно максимално удължаване на QTc спрямо изходната стойност след 800, 1 200 и 1 600 mg вориконазол е било съответно 5,1, 4,8 и 8,2 msec, а след 800 mg кетоконазол – 7,0 msec. Нито един участник в която и да е група не е получил удължаване на QTc $\geq$ 60 msec спрямо изходната стойност. При нито едно лице този интервал не е надхвърлил потенциалния клинично значим праг от 500 msec.

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 хемопоетична тъкан), наблюдаваните фармакокинетични характеристики – бърза и значителна абсорбция, кумулация и нелинейна фармакокинетика, съответстват на тези, наблюдавани при здрави индивиди.

Фармакокинетиката на вориконазол има нелинеен характер поради насищане на неговия метаболизъм. При повишаване на дозата се наблюдава по-голямо от пропорционалното нарастване на експозицията. Изчислено е, че увеличаването на пероралната доза от 200 mg два пъти дневно на 300 mg два пъти дневно води до средно 2,5-кратно повишение на експозицията (AUC_0). Пероралната поддържаща доза от 200 mg (или 100 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 3 mg/kg i.v. Перорална поддържаща доза от 300 mg (или 150 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 4 mg/kg i.v. Ако се приложат препоръчаните интравенозни или перорални натоварващи дози в рамките на първите 24 часа от приложението се достигат плазмени концентрации, близки до стационарните. Без приложение на натоварваща доза натрупването се осъществява чрез многократно приложение два пъти дневно, при което стационарните плазмени концентрации на вориконазол за повечето лица се достигат към 6-ия ден.

Дългосрочната безопасност на хидроксипропил бетадекс при хора е ограничена до 21 дни (250 mg/kg/ден).

Абсорбция

След перорално приложение вориконазол се абсорбира почти напълно, като максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1 – 2 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на вориконазол след перорално приложение се изчислява на 96%. При многократно приложение на вориконазол едновременно с богата на мазнини храна



се понижават съответно с 34 % и 24 %. Абсорбцията на вориконазол не се влияе от промените в pH на стомаха.

Разпределение

Обемът на разпределение при стационарни концентрации на вориконазол се изчислява на 4,6 l/kg, което предполага екстензивно разпределение в тъканите. Свързването с плазмените протеини е 58 %. Пробите от гръбначно-мозъчна течност на осем пациенти, включени в програми за милосърдна употреба, са показали установими концентрации от вориконазол при всички пациенти.

Биотрансформация

In vitro проучвания 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 проучвания показват, че CYP2C19 участва значимо в метаболизма на вориконазол. Този ензим проявява генетичен полиморфизъм. Например, очакванията са, че 15 – 20 % от азиатското население са лоши метаболизатори. При бялата и черната раса честотата на лошите метаболизатори е 3 – 5 %. Проучвания, проведени при здрави индивиди от бялата раса и Япония сочат, че лошите метаболизатори показват средно 4 пъти по-висока експозиция (AUC_t) на вориконазол, отколкото съответните им хомозиготни екстензивни метаболизатори. Лица, които са хетерозиготни екстензивни метаболизатори, показват средно 2 пъти по-висока експозиция на вориконазол, отколкото техните хомозиготни екстензивни метаболизатори.

Основен метаболит на вориконазол е неговият N-оксид, който съставлява 72 % от циркулиращите радиобелязани метаболити в плазмата. Този метаболит има минимална антимикотича активност и не допринася за общата ефикасност на вориконазол.

Елиминиране

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

След приложение на радиобелязан вориконазол е приблизително 80 % от радиоактивността се открива в урината при многократно интравенозно приложение, а 83 % се откриват в урината при многократно перорално приложение. И при перорално, и при интравенозно приложение повече (> 94 %) от общата радиоактивност се екскретира през първите 96 часа.

Терминалният полуживот на вориконазол зависи от приложената доза и е приблизително 6 часа при 200 mg (перорална) доза. Поради нелинейната фармакокинетика терминалният полуживот няма значение за предопределяне на кумулирането или елиминирането на вориконазол.

Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Пол

В едно проучване с многократно перорална доза стойностите на C_{max} и AUC_t при здрави млади жени са били съответно с 83 % и 113% по-високи, отколкото при здрави млади мъже (18 – 45 години). В същото проучване не са били наблюдавани сигнификантни разлики между стойностите на C_{max} и AUC_t на здрави мъже в старческа възраст и здрави жени в старческа възраст (≥ 65 години).

В клиничната програма не е правено адаптиране на дозата въз основа на пола. Профилът на безопасност и плазмените концентрации, наблюдавани при пациенти от мъжки и женски пол, са били сходни. Следователно, не е необходимо адаптиране на дозата в зависимост от половата принадлежност.

Пациенти в старческа възраст



В едно проучване с многократна перорална доза, стойностите на C_{max} и AUC_t при здрави мъже в старческа възраст (≥ 65 години) са били съответно с 61 % и 86 % по-високи, отколкото при здрави млади мъже (18 – 45 години). Липсват значими разлики между стойностите на C_{max} и AUC_t при здрави жени в старческа възраст (≥ 65 години) и здрави млади жени (18 – 45 години).

В терапевтичните проучвания не е правено адаптиране на дозата въз основа на възрастта. Наблюдавана е зависимост между плазмената концентрация и възрастта. Профилът на безопасност на вориконазол при млади пациенти и пациенти в старческа възраст е бил сходен и следователно адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст не е необходимо (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Препоръчителните дози при деца и юноши се базират на популационен фармакокинетичен анализ на данните, събрани от 112 имунокомпрометирани деца на възраст от 2 до <12 години и от 26 имунокомпрометирани пациенти в юношеска възраст от 12 до <17 години. При 3 педиатрични фармакокинетични проучвания са оценени многократни интравенозни дози от 3, 4, 6, 7 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократни перорални дози (като е прилаган прахът за перорална суспензия) от 4 mg/kg, 6 mg/kg и 200 mg два пъти дневно. Натоварващите интравенозни дози от 6 mg/kg i.v. два пъти дневно през първия ден, последвани от 4 mg/kg интравенозна доза два пъти дневно и 300 mg перорални таблетки два пъти дневно са били оценени при едно фармакокинетично проучване при юноши. По-голяма вариабилност между пациентите е наблюдавана при педиатрични пациенти, в сравнение с възрастни.

Сравнение на фармакокинетичните данни на педиатричната и възрастната популация, е показало, че предвижданата тотална експозиция (AUC_t) при деца, след приложение на интравенозна натоварваща доза от 9 mg/kg, е сравнима с тази при възрастни, след интравенозна натоварваща доза от 6 mg/kg. Предвижданите тотални експозиции при деца след приложение на интравенозни поддържащи дози от 4 и 8 mg/kg два пъти дневно, са сравними с тези при възрастни след интравенозни дози, съответно от 3 и 4 mg/kg два пъти дневно. Предвижданата тотална експозиция при деца, след перорална поддържаща доза от 9 mg/kg (максимум до 350 mg) два пъти дневно е била сравнима с тази при възрастни, след перорална доза от 200 mg два пъти дневно. Интравенозна доза от 8 mg/kg ще осигури експозиция на вориконазол, приблизително два пъти по-висока от тази при перорална доза от 9 mg/kg.

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

Експозициите на вориконазол при болшинството от пациентите в юношеска възраст са били сравними с тези при възрастни, получаващи същите дозировки. Въпреки това, при някои млади юноши, с тегло по-ниско от това при възрастни, се наблюдава по-малка експозиция. Възможно е метаболизирането на вориконазол при тези индивиди да е по-сходно до това при деца, отколкото при юноши/възрастни. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ юношите на възраст от 12 до 14 години, с тегло под 50 kg трябва да получават дозировки за деца (вж. точка 4.2).

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с нормална бъбречна функция фармакокинетичният профил на хидроксипропил бетадекс, съставка на интравенозната форма на вориконазол, има кратък полуживот от 1 до 2 часа и не показва натрупване след последователни дневни дози. При здрави индивиди и при пациенти с лека до тежка бъбречна недостатъчност по-голямата част ($> 85\%$) от доза от 8 g хидроксипропил бетадекс се елиминира в урината. При лица с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, стойностите на полуживота са увеличени спрямо нормалните стойности съответно приблизително два, четири и шест пъти. При тези пациенти последователните инфузии могат да доведат до натрупване на хидроксипропил бетадекс до достигане на стационарно състояние. Хидроксипропил бетадекс се отстранява чрез хемодиализа с клирънс от $37,5 \pm 24$ ml/min.



Чернодробно увреждане

След единична перорална доза (200 mg) AUC₀₋₂₄ била с 233 % по-висока при лица с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh A и B) в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Свързването на вориконазол с протеините не е било засегнато от увредената чернодробна функция.

В проучване с многократно перорално приложение стойностите на AUC₀₋₂₄ са били сходни при лица с умерена чернодробна цироза (Child-Pugh B), получаващи поддържаща доза 100 mg два пъти дневно и лица с нормална чернодробна функция, получаващи 200 mg два пъти дневно. Липсват фармакокинетични данни при пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh C) (вж. 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 прицелният 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 и минимални промени в надбъбречните жлези. Конвенционалните фармакокинетични проучвания за безопасност, генотоксичност или карциногенен потенциал не показват особен риск за хора.

Репродуктивни проучвания показват, че вориконазол е тератогенен при плъхове и ембриотоксичен при зайци при системни експозиции, равни на тези, получени при хора в терапевтични дози. В проучване на пре- 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 майчина смъртност и понижена перинатална преживяемост на новородените. Ефектите върху периода на раждане са вероятно медиранни от видово-специфични механизми, включително понижаване 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропил бетадекс

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина, концентрирана (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Вориконазол хамелн не трябва да се прилага в една и съща инфузионна система или канюла едновременно с други интравенозни продукти. Сакът трябва да бъде проверен, за да е сигурно, че инфузията е приключила. След приключване на инфузията Вориконазол хамелн системата може да бъде използвана за приложението 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 лечение с вориконазол (вж. точки 4.2 и 4.4). Вориконазол хамелн не трябва да се използва едновременно с никакъв кръвен продукт или краткотрайна инфузия на концентрирани електролитни разтвори, дори ако двете инфузии се прилагат отделни линии.

Общо парентерално хранене:



Общо парентерално хранене (ОПХ) *не* трябва да се прекъсва, когато се прилага с Вориконазол хамелн, но трябва да се прилага през отделна система. Ако се прилага инфузията през многократен-лумен катетър, ОПХ трябва да се прилага като се използва различен канал от този, използван за Вориконазол хамелн. Вориконазол хамелн не трябва да се разтваря с 4,2 % инфузионен разтвор на натриев бикарбонат. Съвместимостта с други негови концентрации е неизвестна.

Този лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти, освен споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 3 години

Разтворен и разреден продукт :

Доказана е химическа и физическа стабилност по време на употреба за 72 часа при 25 °C и при 2 °C – 8 °C.

От микробиологична гледна точка веднъж приготвен, продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, отговорност за срока и условията на съхранение на приготвения разтвор преди употреба носи прилагащият лекарството, а нормално срокът не трябва да бъде по-дълъг от 24 часа при условие, че температурата на съхранение е от 2 °C до 8 °C (в хладилник) освен ако приготвянето на разтвора е било направено в контролирани и валидни асептични условия.

Веднъж разтворен Вориконазол хамелн трябва да се разрежи със съвместим инфузионен разтвор преди приложени.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка картонена кутия съдържа 1 флакон.

25 ml прозрачен флакон от стъкло тип I със сива, хлоробутилова гумена запушалка тип I и алуминиева капачка с пластмасово червено отчупващо се уплътнение.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Прахът се разтваря или с 19 ml вода за инжекции, или с 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) натриев хлорид инфузионен разтвор, за да се получат 20 ml годен за изтегляне бистър концентрат, съдържащ 10 mg/ml вориконазол. Изхвърлете флакона с Вориконазол хамелн, ако вакуумът не изтегля разтворителя във флакона. Препоръчва се използването на стандартна 20-милилитрова (неавтоматична) спринцовка, което да осигури изразходването на точното количество (19 ml) вода за инжекции или (9 mg/ml [0,9 %]) натриев хлорид инфузионен разтвор. Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба и всяко неизползвано количество разтвор трябва да бъде изхвърлено. Трябва да бъдат употребявани само бистри разтвори без частици.

За да бъде приложен, необходимият обем приготвен концентриран разтвор се добавя към препоръчвания съвместим инфузионен разтвор (уточнен в таблицата по-долу), за да се получи окончателният разтвор на вориконазол, съдържащ 0,5 – 5,0 mg/ml.



Приготвеният разтвор може да бъде разреден с:
 Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
 Смесен разтвор на натриев лактат интравенозен разтвор
 5% глюкоза и Рингер-лактат интравенозен разтвор
 5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид интравенозен разтвор
 5% глюкоза интравенозен разтвор
 5% глюкоза в 20 mEq калиев хлорид интравенозен разтвор
 0,45% натриев хлорид интравенозен разтвор
 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид инжекционен разтвор

Съвместимостта на вориконазол с други разредители, освен описаните по-горе или в точка 6.2, не е известна.

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

Необходими количества 10 mg/ml Вориконазол хамелн концентрат

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

хамелн pharma gmbh
 Inselstraße 1
 31787 Хамелн
 Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
Reg.№ 20240054

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

Дата на първо разрешаване: 05.03.2024

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2026

