

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Никма 200 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

След разтваряне всеки ml съдържа 10 mg вориконазол. Веднъж разтворен, преди приложение задължително допълнително се разрежда.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 217,6 mg натрий

Всеки флакон съдържа 3 200 mg циклодекстрин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор (прах за инфузия)

Бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса.

pH на приготвения разтвор е от 4,0 до 7,0.

Осмоалитет: 500± 50 mOsm/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вориконазол е широкоспектърен триазолов антимикотичен 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 трябва да бъде прилаган главно при пациенти с прогресиращи, потенциално животозастрашаващи инфекции.

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

Лечение

Възрастни

Вориконазол Hikma 200 mg прах за инфузионен разтвор е предназначен само за интравенозно приложение. Перорални дозови форми на вориконазол се налични от други производители.

Лечението трябва да бъде започнато с определената натоварваща доза интравенозен или перорален вориконазол, 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

* Перорални дозови форми на вориконазол се налични от други производители

** 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)

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 към лечението 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 следния:

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

* Перорални дозови форми на вориконазол се налични от други производители

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 подобрение. Трябва да се има предвид, че интравенозна доза от 8 mg/kg ще осигури експозиция на вориконазол приблизително 2 пъти по-висока от перорална доза от 9 mg/kg.

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

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

Ако отговорът на пациента към лечението е незадоволителен, дозата може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg. Ако пациентът не може да понесе лечението, редуцирайте дозата 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 случаи 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).

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 вориконазол и употреба на алтернативни противогъбични средства (вж. точки 4.4 и 4.8).

Адаптиране на дозата в случай на едновременно приложение

При профилактична употреба, не се препоръчва адаптиране на дозата в случай на липса на ефикасност или на свързани с лечението нежелани събития. Рифабутин или фенитоин може да бъдат приложени едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол се увеличи до 5 mg/kg интравенозно два пъти дневно, вж. точки 4.4 и 4.5.

Ефавиренц може да се прилага едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза 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 сулфобутил етер бета-циклодекстрин (SBECD). 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).

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

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

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh A и B), 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 при пациенти с отклонения в чернодробните функционални показатели (аспартат трансминаза (AST), аланин трансминаза (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 при деца на възраст под 2 години не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но не може да бъде направена препоръка за дозиране.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

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

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

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

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

- Ефавиренц

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

- Ритонавир

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

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

Продължителност на лечението

Продължителността на лечение с интравенозната форма не трябва да бъде по-голяма от 6 месеца (вж. точка 5.3).

Сърдечно-съдови

Вориконазол се свързва с удължаване на QTc-интервала. Има редки случаи на *torsades de pointes* при пациенти, приемащи вориконазол, с рискови фактори, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващи лекарствени продукти, които може да са допринесли за тях.

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). Отбелязани са примери за чернодробни реакции, настъпващи главно при пациенти с тежки основни 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, 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 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 Hikma 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 Hikma се свързва с фототоксичност, включително реакции като ефелиди, лентиги, актинична кератоза и псевдопорфирия. Има повишен риск от кожни реакции/токсичност при съпътстваща употреба на фотосенсибилизиращи средства (напр. метотрексат и други). Препоръчва се всички пациенти, включително децата, да избягват излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с Вориконазол Hikma 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 Hikma и прилагане на алтернативни противогъбични средства; пациентът да се консултира с дерматолог. При продължаване на приема на Вориконазол Hikma обаче, системно и редовно трябва да се извършва дерматологична оценка за ранно откриване и лечение на премалигнени лезии. Приемът на Вориконазол Hikma 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), като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсина 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 Hikma трябва да бъде спряно.

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 Hikma (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 Hikma.

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 Hikma след мултидисциплинарно обсъждане.

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, 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 хематопоетични стволови клетки (HSCT)), трябва да бъдат под непосредствено наблюдение по време на лечение с вориконазол. Може да се обмисли проследяване на серумна амилаза или липаза в тази клинична ситуация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността при педиатрични пациенти на възраст под две години не е установена (вж. точки 4.8 и 5.1). Вориконазол е показан за 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 за възрастта телесно тегло. 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 едновременно приложение на вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегиб и да увеличи риска от удължаване на QTc (вж. точка 4.5). Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва често проследяване на ЕКГ.

Инхибитори на тирозин киназа (CYP3A4 субстрат)

Очаква се едновременно 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 ниска доза 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 217,6 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 10,9% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Циклодекстрини

Прахът за инфузионен разтвор съдържа циклодекстрини (3 200 mg циклодекстрини във всеки флакон, които са еквивалентни на 160 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 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 „ВД”, два пъти дневно като „ДД”, три пъти дневно като „ТД” и неопределено като „НО”), 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 двустранно взаимодействие. AUC_t , AUC_t и $AUC_{0-\infty}$ представляват площта под кривата в един дозов интервал от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

Взаимодействията в таблицата са представени в следния ред: противопоказания, тези, които изискват корекция на дозата и внимателно клинично и/или биологично проследяване и накрая тези, които нямат значимо фармакокинетично взаимодействие, но могат да бъдат от клиничен интерес в терапевтичната област.

Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки при едновременно приложение
Антиациди		
Циметидин (400 mg BID) <i>[неспецифичен CYP450 инхибитор и повишава pH в стомаха]</i>	Вориконазол $C_{\max}$ ↑ 18% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 23%	Няма корекция на дозата
Омепразол (40 mg QD)* <i>[CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]</i>	Омепразол $C_{\max}$ ↑ 116% Омепразол AUC_{τ} ↑ 280% Вориконазол $C_{\max}$ ↑ 15% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 41% Други инхибитори на протонната помпа, които са субстрати на CYP2C19, също може да се инхибират от вориконазол и това може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.	Не се препоръчва корекция на дозата на вориконазол. При започване на лечение с вориконазол при пациенти, които вече приемат омепразол в дози 40 mg или по-високи, се препоръчва дозата на омепразол да бъде намалена наполовина.
Ранитидин (150 mg BID) <i>[повишава pH в стомаха]</i>	Вориконазол $C_{\max}$ и AUC_{τ} ↔	Няма корекция на дозата
Антиаритмични средства		
Дигоксин (0,25 mg QD) <i>[P-gp субстрат]</i>	Дигоксин $C_{\max}$ ↔ Дигоксин AUC_{τ} ↔	Няма корекция на дозата
Хинидин <i>[CYP3A4 субстрат]</i>	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_{τ} ↔ Вориконазол C_{max} и AUC_{τ} ↔ Ефектът на вориконазол върху еритромицин или азитромицин не е известен.	Няма корекция на дозата
Рифабутин [моцнен CYP450 индуктор] 300 mg QD 300 mg QD (едновременно приложение с вориконазол 350 mg BID)* 300 mg QD (едновременно приложение с вориконазол 400 mg BID)*	Вориконазол C_{max} ↓ 69% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 78% В сравнение с вориконазол 200 mg BID, Вориконазол C_{max} ↓ 4% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 32% Рифабутин C_{max} ↑ 195% Рифабутин AUC_{τ} ↑ 331% В сравнение с вориконазол 200 mg BID, Вориконазол C_{max} ↑ 104% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 87%	Трябва да се избягва съпътстващата употреба на вориконазол и рифабутин, освен ако ползата надвишава риска. Поддържащата доза вориконазол може да бъде повишена до 5 mg/kg интравенозно BID или от 200 mg до 350 mg перорално BID (100 mg до 200 mg перорално BID при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.2). Препоръчва се внимателно проследяване на пълната кръвна картина и на нежеланите реакции, свързани с рифабутин (напр. увеит) при едновременно приложение на рифабутин с вориконазол.
Рифампицин (600 mg QD) [моцнен CYP450 индуктор]	Вориконазол C_{max} ↓ 93% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 96%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Противоракови средства		
Гласдегиб [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегиб и да увеличи риска от удължаване на QTc интервала.	Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва често наблюдение на ЕКГ (вж. точка 4.4).

Третиноин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол може да повиши концентрациите на третиноин и да увеличи риска от нежелани реакции (доброкачествена вътречерепна хипертензия, хиперкалциемия).	Препоръчва се корекция на дозата на третиноин по време на лечението с вориконазол и след неговото прекратяване.
Инхибитори на тирозин киназа (включително, но не само: акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на инхибитори на тирозин киназа, които се метаболизират от CYP3A4.	Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчват намаляване на дозата на инхибитора на тирозин киназа и внимателно клинично проследяване (вж. точка 4.4).
Венетоклакс [CYP3A субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно 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)

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_τ ↓ 69% Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC_τ ↑ 81% В сравнение с вориконазол 200 mg BID, C_{max} на вориконазол ↑ 34% AUC_τ 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 сулфонилурейните производни.
Антимикотици		
Флуконазол (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C_{max} ↑ 57% Вориконазол AUC_τ ↑ 79% Флуконазол C_{max} ND Флуконазол AUC_τ ND	Понижената доза и/или честотата на прилагане на вориконазол и флуконазол, които биха елиминирали този ефект, не са установени. Препоръчва се проследяване за свързаните с вориконазол нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.
Антихистамини		
Астемизол [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на астемизол може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <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)
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

Други ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) (включително, но не само: делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е проучвано клинично. In vitro проучванията показват, че метаболизмът на ворионазол може да бъде инхибиран от NNRTI и ворионазол може да инхибира метаболизма на NNRTI. Данните за ефекта на ефавиренц върху ворионазол предполагат, че метаболизмът на ворионазол 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, ворионазол 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]	Ворионазол C _{max} ↓ 39% Ворионазол AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Ворионазол C ₁₂ ↓ 51%	Ако съпътстващо приложение на ворионазол с летермовир не може да се избегне, проследявайте за загуба на ефикасността на ворионазол.
Бензодиазепини		
[CYP3A4 субстрати] Мидазолам (0,05 mg/kg интравенозно единична доза) Мидазолам (7,5 mg перорално единична доза) Други бензодиазепини (включително, но не само: триаолоам, 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 ворионазол да повиши плазмените концентрации на други бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4, и да доведе до удължаване на седативния ефект.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата бензодиазепини.
Средства, повлияващи 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		
Ерго-алкалоиди (включително, но не само: ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на ергоалкалоидите и да доведе до ерготизъм.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Лекарства, повлияващи мотилитета на стомашно-чревния тракт		
Цизаприд [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на цизаприд може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <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)

Имуносупресори		
<i>[CYP3A4 субстрати]</i>		
Циклоспорин (при стабилни реципиенти на бъбречна трансплантация, получаващи хронична терапия с циклоспорин)	Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_{τ} ↑ 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-гр 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 $AUC_{0-\infty}$ 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>
Микофенолова киселина (1 g единична доза) <i>[субстрат на UDP глюкоронил трансфераза]</i>	Микофенолова киселина C_{max} ↔ Микофенолова киселина AUC_t ↔	Няма корекция на дозата
Антидислипидемични лекарства/инхибитори на HMG-CoA редуктаза		

Статини (напр., ловастатин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на статините, които се метаболизират от CYP3A4, и може да доведе до рабдомиолиза.	Ако съпътстващото приложение на вориконазол със статини, които се метаболизират от CYP3A4, не може да се избегне, трябва да се обмисли понижаване на дозата статин.
Нестероидни селективни антагонисти на минералкортикоидния рецептор		
Финеренон [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на финеренон.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)		
[CYP2C9 субстрати] Ибупрофен (400 mg единична доза) Диклофенак (50 mg единична доза)	S-ибупрофен C_{max} ↑ 20% S-ибупрофен $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Диклофенак C_{max} ↑ 114% Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Опиоиди		
Дългодействащи опиати [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване C_{max} на оксикодон ↑ 1,7 пъти $AUC_{0-\infty}$ на оксикодон ↑ 3,6 пъти	Трябва да се обмисли намаляване на дозата оксикодон и други опиати с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4 (напр. хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на свързани с опиатите нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg QD) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C_{max} ↑ 31% R-метадон (активен) AUC_{τ} ↑ 47% S-метадон C_{max} ↑ 65% S-метадон AUC_{τ} ↑ 103%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QTc интервала. Може да е необходимо намаляване на дозата на метадон.
Краткодействащи опиати [CYP3A4 субстрати] Алфентанил (20 µg/kg единична доза, прилагана съпътстващо с налоксон) Фентанил (5 µg/kg единична доза)	В независимо публикувано проучване, $AUC_{0-\infty}$ на алфентанил ↑ 6 пъти В независимо публикувано проучване, $AUC_{0-\infty}$ 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 на алфентанил и метаболизирани от CYP3A4 (напр. суфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други свързани с опиатите 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/етинилестрадиол (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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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 при бременни жени.

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

Вориконазол Никта 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 Hikma.

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 Hikma 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 системно-органната класификация.

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

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 ≥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)
Инфекции и инфекстации		синусит	псевдомембра- нозен колит		
Неоплазми – доброкачест- вени, злокачест- вени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		сквамозно- клетъчен карцином (включително кожен СКК <i>in situ</i> или болест на Bowen)*,**			
Нарушения на кръвта и лимфната система		агранулоцитоза ¹ , панцитопения, тромбоцитопения ² , левкопения, анемия	костномозъчна недостатъчност, лимфаденопатия , еозинофилия	дисеминирана вътресъдова коагулация	
Нарушения на имунната система			свръхчувствител- ност	анафилактико- идна реакция	
Нарушения на ендокринната система			адренална недостатъчност, хипотиреоидизъм	хипертиреоид- изъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	периферен оток	хипогликемия, хипокалиемия, хипонатриемия			
Психични нарушения		депресия, халюцинации, тревожност, безсъние, възбуда, състояние на обърканост			
Нарушения на нервната система	главоболие	конвулсии, синкоп, тремор, хипертонус ³ , парестезии, сомнолентност, замаяност	мозъчен оток, енцефалопатия ⁴ , екстрапирамидно нарушение ⁵ , периферна невропатия, атаксия, хипоестезия, дисгеузия	чернодробна енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, нистагъм	

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 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 мъждане, камерни екстрасистоли, камерна тахикардия, удължен QT-интервал в електрокардио- грамата, надкамерна тахикардия	<i>torsades de pointes</i> , пълен атриовентри- куларен блок, бедрен блок, нодален ритъм	
Съдови нарушения		хипотония, флебит	тромбофлебит, лимфангит		
Респиратор- ни, гръдни и медиастиналн и нарушения	респираторен 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 функционал- ни 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 , ангиодем, актинична кератоза*, псевдопорфи- рия, еритема мултиформе, псориазис, фиксиран лекарствен обрив	кожен лупус еритематодес*, ефелиди*, лентиго*
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител- ната 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	гръдна 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 4.4.

⁸ Вж. точка 4.4.

⁹ Включва диспнея и диспнея при физическо усилие.

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

Зрителни увреждания

В условията на клинични изпитвания зрителните увреждания (включва замъглено зрение, фотофобия, хлоропсия, хромотопсия, 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 (вж. точка 4.4).

Ако пациент развие обрив, той трябва да бъде често проследяван и Вориконазол Hikma да бъде спряно, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност, като ефелиди, лентиго 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 за дълги периоди от време; механизмът не е установен (вж. точка 4.4).

Чернодробни функционални показатели

Общата честота на повишенията на трансaminaзите >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 доза. 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 съпътстващи 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 анафилактичен 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 пациента 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 продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системно приложение – триазолови производни;
АТС код: J02AC03

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. Кумулирането 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 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. beigellii*.

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 на EUCAST

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

¹ Щамове със стойности на МИК над граничната стойност за чувствителен/междинен (S/I) са редки или все още липсват съобщения. Тестовите за идентичност и чувствителност към противогъбични средства на такива изолати трябва да бъдат повторени и ако резултатите се потвърдят, изолатите трябва да се изпратят на референтна лаборатория. До получаване на доказателства относно клиничния отговор за потвърдени изолати с МИК над настоящата гранична стойност за резистентност те трябва да се докладват като резистентни. Клиничен отговор 76% се постига при

инфекции, причинени от видовете, изброени по-долу, когато МИК са по-ниски или равни на епидемиологичните гранични стойности. Поради това дивият тип популации на *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* се считат за чувствителни.

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

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

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

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

⁶ Несвързани с вида гранични стойности не са установени.

Клиничен опит

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

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

Вориконазол има *in vitro* фунгицидна активност срещу *Aspergillus spp.* Ефикасността и преживяемостта при първичното лечение на остра инвазивна аспергилоза с вориконазол спрямо конвенционално лечение с амфотерицин В е установена в рандомизирано, многоцентрово открито проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици. Вориконазол е прилаган интравенозно в натоварваща доза от 6 mg/kg на 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 референта. 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 до прекъсване на лечението поради прояви на токсичност, проучването показва клинична и статистически значима полза от вориконазол.

Това проучване потвърждава данните от по-ранно проспективно проучване, при което е наблюдаван положителен резултат при лица с рискови фактори за лоша прогноза, включително тези с 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 трансплатация 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 пациента без неутропения (на възраст над 12 години) с документирана кандидемия, 248 от които са били лекувани с вориконазол. Девет пациента в групата, лекувана с вориконазол и 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 сляпо спрямо изпитвания лекарствен продукт) се дефинира като обратно развитие/подобрене на всички клинични белези и симптоми на инфекция с ерадикация на *Candida* от кръвта и инфектираните дълбоки тъкани 12 седмици след края на лечението. Пациентите, които не са били оценени 12 седмици след края на лечението, са били причислени към категорията неуспешно лечение. В този анализ успешен терапевтичен отговор е отчетен при 41% от пациентите и в двете терапевтични рамена.

При вторичния анализ, при който са използвани 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 терапевтичният режим, включващ амфотерицин В, последван от флуконазол, са показали терапевтичен успех при съответно 65% и 71% от пациентите. Оценка 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, не 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 всичките 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 други 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 (CI)	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%)	0,4589
Развили доказани или вероятни ИГИ по време на прием на изпитваното	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Първичен крайна точка на проучването

** Разлики, представени като съотношение, 95% CI 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 (CI)
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% CI, получен след корекция за рандомизиране

Схеми за миелоаблативна подготовка

Крайни точки на проучването	Вориконазол (N=125)	Итраконазол (N=143)	Разлики в съотношенията и 95% доверителен интервал (CI)
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% CI, 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 MITT анализите за ефикасност. Във второто проучване са били включени 22 пациенти с инвазивна кандидоза, включваща кандидемия (ICC) и езофагеална кандидоза (EC), при които се е изисквало или първично, или спасително лечение, като от тях 17 са били включени в MITT 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 EC – 70% (7/10). Общата степен на отговор (сборно за ICC и EC) 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 хемопоеична 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_t). Пероралната поддържаща доза от 200 mg (или 100 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 3 mg/kg интравенозно. А 300 mg (или 150 mg за пациенти под 40 kg) перорална поддържаща доза достига експозиция на вориконазол близка до тази на 4 mg/kg интравенозно. 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.

Абсорбция

След перорално приложение вориконазол се абсорбира почти напълно, като максимална плазмена 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 C_{max} и AUC_t се понижават съответно с 34% и 24%. Абсорбцията на вориконазол не се влияе от промените в рН 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 Р450 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, приблизително 80% от радиоактивността се открива в урината при многократно интравенозно приложение и 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 пола.

Пациенти в старческа възраст

В едно проучване с многократно 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 многократно интравенозни дози от 3, 4, 6, 7 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократно 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 мнозинството пациенти 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 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).

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция (стойности на серумния креатинин > 2,5 mg/dl) настъпва кумулиране на интравенозния носител SBECD (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

След единична перорална доза (200 mg) AUC_t е 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 AUC_t 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 медирирани от видово-специфични механизми, включително понижаване на естрадиоловите нива и съответстват на тези, наблюдавани при други азолови антимикотични средства. Приложението на вориконазол не причинява увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове при експозиции, сходни с тези, получени в терапевтични дози при човека.

Предклинични данни относно интравенозния носител SBECD са показали, че основните ефекти са вакуолизация на епитела на пикочните пътища и активиране на макрофагите в черния дроб и белите дробове в проучвания за токсичност при многократно приложение. Тъй като GPMT (*guinea pig maximization test*) показва положителни резултати, предписващите лекарството трябва да имат предвид потенциалния риск за свръхчувствителност към интравенозната лекарствена форма. Стандартните проучвания за генотоксичност и репродуктивност с помощното вещество SBECD не откриват специфичен риск за човека. Проучвания за карциногенност на SBECD не са провеждани. Доказано е, че един от примесите, установени в SBECD, представлява алкилиращо мутагенно

вещество с данни за карциногенност при гризачи. Този примес трябва да бъде считан за вещество с карциногенен потенциал при човека. В светлината на тези данни продължителността на лечението с интравенозната лекарствена форма не трябва да надхвърля 6 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сулфобутилелтер бета циклодекстрин натрий (SBECD)

6.2 Несъвместимости

Вориконазол Никта 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 Никта, линията 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 Никта не трябва да се използва едновременно с никакъв кръвен продукт или краткотрайна инфузия на концентрирани електролитни разтвори, дори ако двете инфузии се прилагат в отделни линии.

Общо парентерално хранене

Общо парентерално хранене (ОПХ) *не* трябва да се прекъсва, когато се прилага с Вориконазол Никта, но трябва да се прилага през отделна линия. Ако се прилага инфузията през многократен-лумен катетър, ОПХ трябва да се прилага като се използва различен канал от този, използван за Вориконазол Никта. Вориконазол Никта 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 се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне:

Химическата и физическа стабилност на приготвения разтвор е доказана за 36 часа при температура от 2°C до 8°C.

След разреждане:

Химическата и физическа стабилност на разредения инфузионен разтвор е доказана за 36 часа при температура от 2°C до 8°C, последвани от 3 часа при стайна температура.

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 и нормално срокът не трябва да бъде по-дълъг от 24 часа при температура 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.

6.4 Специални условия на съхранение

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

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони 30 ml от прозрачно стъкло тип I, затворени с хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с червено, матово, пластмасово капаче. Опаковки с 1 или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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 инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до получаване на обем от 20 ml бистър концентрат, съдържащ 10 mg/ml вориконазол, който може да бъде изтеглен. Препоръчително е да се използва стандартна (не автоматизирана) спринцовка от 20 ml, за да се гарантира, че се дозира точен обем (19,0 ml) вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

След разтваряне с 19 ml вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) се получава бистър разтвор.

Този лекарствен продукт е за еднократна употреба и неизползваният разтвор трябва да се изхвърли. Трябва да се използват само бистри разтвори без частици.

За приложение, необходимото количество от концентрата се добавя към препоръчаните съвместими инфузионни разтвори (описани по-долу) до получаване на крайния разтвор на вориконазол, съдържащ 0,5-5 mg/ml.

Необходими количества от 10 mg/ml Вориконазол Никта концентрат

Телесно тегло (kg)	Количества Вориконазол Никта 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)	-	-

Приготвеният разтвор може да се разрежи с:

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор

Разтвор на Hartmann за интравенозна инфузия

5% глюкоза и Рингер лактат за интравенозна инфузия

5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид за интравенозна инфузия

5% глюкоза за интравенозна инфузия

5% глюкоза в 20 mEq калиев хлорид за интравенозна инфузия

0,45% натриев хлорид за интравенозна инфузия

5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид за интравенозна инфузия

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Португалия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1004/001 - 1 флакон

EU/1/15/1004/002 - 5 флакона

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

Дата на първо разрешаване: 27 май 2015 г

Дата на последното подновяване: 24 март 2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Италия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**
- Сигнална карта на пациента за фототоксичност и СКК:
 - Напомня на пациентите за риска от фототоксичност и кожен СКК по време на лечението с вориконазол.
 - Напомня на пациентите кога и как да съобщават съответните признаци и симптоми на фототоксичност и рак на кожата.
 - Напомня на пациентите да предприемат действия за свеждане до минимум на риска от кожни реакции и кожен СКК (като избягват излагане на пряка слънчева светлина, използват слънцезащитни продукти и предпазно облекло) по време на лечението с вориконазол и да информират медицинските специалисти, ако получат съответните кожни аномалии.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия 1 (или 5) флакона,

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Никта 200 mg прах за инфузионен разтвор
вориконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол.
След разтваряне всеки милилитър съдържа 10 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощно вещество: сулфобутилтер бета циклодекстрин натрий (SBECD). За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор
1 флакон
5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за интравенозно приложение.
Дя се разтвори и разрежи преди употреба.
Флакон за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6 n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Португалия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Вориконазол Hikma 200 mg прах за инфузионен разтвор
вориконазол
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да се разтвори и разрежи преди употреба – виж листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Logo Hikma

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Вориконазол Никта 200 mg прах за инфузионен разтвор вориконазол (*voriconazole*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Вориконазол Никта и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Вориконазол Никта
3. Как да приемате Вориконазол Никта
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Вориконазол Никта
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Вориконазол Никта и за какво се използва

Вориконазол Никта съдържа активното вещество вориконазол. Вориконазол Никта е противогъбичен лекарствен продукт. Той действа като унищожаване или спира растежа на гъбичките, които причиняват инфекции.

Той се прилага за лечение на пациенти (възрастни и деца на възраст над 2 години) с:

- Инвазивна аспергилоза (вид гъбична инфекция, дължаща се на *Aspergillus sp.*),
- Кандидемия (друг вид гъбична инфекция, дължаща се на *Candida sp.*) при не-неутропенични пациенти (пациенти, при които не се наблюдава абнормно понижен брой на белите кръвни клетки),
- Сериозни инвазивни инфекции с *Candida sp.*, когато гъбичките са резистентни към флуконазол (друг противогъбичен лекарствен продукт),
- Сериозни гъбични инфекции, причинени от *Scedosporium sp.* или *Fusarium sp.* (два различни вида гъбички).

Вориконазол Никта е предназначен за пациенти с влошаващи се, възможно животозастрашаващи гъбични инфекции.

Профилактика на гъбични инфекции при пациенти с висок риск, на които е трансплантиран костен мозък.

Това лекарство трябва да се прилага само под лекарски контрол.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Вориконазол Никта

Не приемайте Вориконазол Никта

- ако сте алергични към активното вещество вориконазол или към сулфобутилетер бета циклодекстрин натрий (изброени в точка 6).

Много важно е да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако вземате или сте вземали преди това други лекарства, дори и такива, които се отпускат без рецепта или растителни лекарствени продукти.

Лекарствата, включени в следващия списък не трябва да бъдат употребявани по време на лечение с Вориконазол Никма:

- Терфенадин (използва се при алергия)
- Астемизол (използва се при алергия)
- Цизаприд (използва се при стомашни проблеми)
- Пимозид (използва се за лечение на психични заболявания)
- Хинидин (използва се при неравномерно биене на сърцето)
- Ивабрадин (използва се при симптоми на хронична сърдечна недостатъчност)
- Рифампицин (използва се за лечение на туберкулоза)
- Ефавиренц (използва се за лечение на HIV инфекция) в дозировка от 400 mg и повече веднъж дневно
- Карбамазепин (използва се при лечение на припадъци)
- Фенобарбитал (използва се при тежко безсъние и припадъци)
- Ерго-алкалоиди (напр. ерготамин, дихидроерготамин; използват се при мигрена)
- Сиरोлимус (използва се при пациенти с трансплантация на органи)
- Ритонавир (използва се за лечение на HIV инфекция) в дози от 400 mg и повече два пъти дневно
- Жълт кантарион (растителна добавка)
- Налоксегол (използва се за лечение на запек, особено, предизвикан от болкоуспокояващи лекарства, наречени опиоиди (напр. морфин, оксикодон, фентанил, трамадол, кодеин))
- Толваптан (използва се за лечение на хипонатриемия (ниски нива на натрий в кръвта) или за забавяне на влошаването на бъбречната функция при пациенти с поликистозна бъбречна болест)
- Луразидон (използва се за лечение на депресия)
- Финеренон (използва се за лечение на хронично бъбречно заболяване)
- Венетоклакс (използва се за лечение на пациенти с хронична лимфоцитна левкемия - ХЛЛ)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Вориконазол Никма, ако:

- сте имали алергична реакция към други азоли.
- страдате или сте страдали от чернодробно заболяване. Ако имате чернодробно заболяване, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза Вориконазол Никма. Вашият лекар също така трябва да проследява чернодробната Ви функция чрез кръвни тестове, докато се лекувате с Вориконазол Никма.
- Ви е известно, че имате кардиомиопатия, неравномерен сърдечен ритъм, забавен сърдечен ритъм или нарушения в електрокардиограмата (ЕКГ), наречени „синдром на удължения QTc-интервал”.

Трябва да избягвате всякаква слънчева светлина и излагане на слънце по време на лечението. Важно е да покривате частите от кожата, които са изложени на слънчева светлина и да използвате слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF), тъй като чувствителността на кожата към слънчевите УВ лъчи може да се повиши. Тя може допълнително да се засили от други лекарства, които повишават чувствителността на кожата към слънчева светлина, като метотрексат. Тези предпазни мерки важат също и за децата.

Докато се лекувате с Вориконазол Никма:

- Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите:
 - слънчево изгаряне;

- тежък кожен обрив или мехури;
- болка в костите.

Ако развие кожни нарушения като гореописаните, Вашият лекар може да Ви насочи към дерматолог, който след консултация може да прецени, че е важно да Ви преглеждат редовно. Съществува малка вероятност при дългосрочната употреба на Вориконазол Никта да се развие кожен рак.

Ако развие признаци на надбъбречна недостатъчност – състояние, при което надбъбречните жлези не произвеждат достатъчно количество от определени стероидни хормони, като кортизол, което може да доведе до симптоми, като: хронична или продължителна умора, мускулна слабост, загуба на апетит, загуба на тегло, коремна болка, кажете на Вашия лекар.

Ако развие признаци на синдром на Кушинг, при който организъмът произвежда прекалено много от хормона кортизол, което може да доведе до симптоми, като: наддаване на тегло, мастна гърбица между раменете, заоблено лице, потъмняване на кожата на стомаха, бедрата, гърдите и ръцете, изтъняване на кожата, лесно кръвонасядане, повишена кръвна захар, прекомерно окосмяване, прекомерно изпотяване, моля, информирайте Вашия лекар.

Вашият лекар трябва да проследява функционирането на черния Ви дроб и бъбреците чрез кръвни тестове.

Деца и юноши

Вориконазол Никта не трябва да се прилага на деца на възраст под 2 години.

Други лекарства и Вориконазол Никта

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Някои лекарства, когато се приемат по едно и също време с Вориконазол Никта, могат да повлияят на действието на Вориконазол Никта или Вориконазол Никта може да повлияе на тяхното действие.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следващите лекарства, тъй като лечение с Вориконазол Никта по същото време трябва да се избягва, ако това е възможно:

- Ритонавир (използва се за лечение на HIV инфекция) в дози от 100 mg два пъти дневно
- Гласдегиб (използван за лечение на рак) – ако е необходимо да използвате двете лекарства, Вашият лекар ще проследява често Вашия сърдечен ритъм

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следните лекарства, тъй като лечение с Вориконазол Никта по същото време трябва да се избягва, ако това е възможно и може да се наложи адаптиране на дозата на вориконазол:

- Рифабутин (използва се за лечение на туберкулоза). Ако вече се лекувате с рифабутин, ще бъде необходимо да се проследяват Вашите кръвни показатели и нежелани реакции към рифабутин.
- Фенитоин (използва се за лечение на епилепсия). Ако вече се лекувате с фенитоин, по време на лечението с Вориконазол Никта ще е необходимо проследяване на концентрацията на фенитоин в кръвта Ви и може да се наложи корекция на дозата.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следващите лекарства, тъй като може да се наложи корекция на дозата или проследяване с цел проверка дали лекарствата и/или Вориконазол Никта все още имат желания ефект:

- Варфарин и други антикоагуланти (напр. фенпрокумон, аценокумарол; използват се за забавяне на съсирването на кръвта)
- Циклоспорин (използва се при пациенти с трансплантация на органи)
- Такролимус (използва се при пациенти с трансплантация на органи)

- Сулфанилурийни средства (напр. толбутамид, глипизид и глибурид) (използват се при диабет)
- Статини (напр. аторвастатин, симвастатин) (използват се за понижаване на холестерола)
- Бензодиазепини (напр. мидазолам, триазолам) (използват се при тежко безсъние и стрес)
- Омепразол (използва се за лечение на язва)
- Перорални контрацептиви (ако приемате Вориконазол Никта докато използвате перорални контрацептиви може да имате нежелани реакции като гадене и менструални нарушения)
- Винка алкалоиди (напр. винкристин и винбластин) (използват се при лечение на рак)
- Инхибитори на тирозин киназа (напр. акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) (използвани за лечение на рак)
- Третиноин (използван за лечение на левкемия)
- Индинавир и други HIV протеазни инхибитори (използват се за лечение на HIV инфекция)
- Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц, делавирдин, невирапин) (използват се за лечение на HIV инфекция) (някои дози ефавиренц НЕ могат да се прилагат едновременно с Вориконазол Никта)
- Метадон (използва се за лечение на пристрастяване към хероин)
- Алфентанил и фентанил и други краткодействащи опиати като суфентанил (обезболяващи, използвани в хирургични процедури)
- Оксикодон и други дългодействащи опиати като хидрокодон (използван при умерена до силна болка)
- Нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ибупрофен, диклофенак) (използват се за лечение на болка и възпаление)
- Флуконазол (прилаган при гъбични инфекции)
- Еверолимус (прилаган при лечение на рак на бъбреците в напреднал стадий и при пациенти с трансплантации)
- Летермовир (прилаган за предотвратяване на заболяване, причинено от цитомегаловирус (CMV) след трансплантация на костен мозък)
- Ивакафтор (използва се за лечение на кистозна фиброза)
- Флуфлоксацилин (антибиотик, използван за лечение на бактериални инфекции)

Бременност и кърмене

Вориконазол Никта не трябва да бъде прилаган по време на бременност освен по лекарско предписание. При жени в детеродна възраст се препоръчва употреба на ефективни противозачатъчни средства. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забременеете по време на лечение с Вориконазол Никта.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Вориконазол Никта може да предизвика замъглено виждане или неприятна чувствителност към светлина. Ако имате такива прояви, не шофирайте или не работете с инструменти или машини. Уведомете Вашия лекар, ако получите такива оплаквания.

Вориконазол Никта съдържа натрий

Това лекарство съдържа 217,6 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка флакон. Това количество е еквивалентно на 10,9% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Вориконазол Никта съдържа циклодекстрини

Това лекарство съдържа 3 200 mg циклодекстрини във всеки флакон, които са еквивалентни на 160 mg/ml, когато се разтвори в 20 ml. Ако имате бъбречно заболяване, говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Вориконазол Никта

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Вашият лекар ще определи Вашата доза в зависимост от телесното Ви тегло и вида на инфекцията, която имате.

Вашият лекар може да адаптира дозата Ви в зависимост от Вашето състояние.

Препоръчителната доза при възрастни (включително пациенти в старческа възраст) е следната:

	Интравенозно
Доза за първите 24 часа (натоварваща доза)	6 mg/kg на 12 часа за първите 24 часа
Доза след първите 24 часа (поддържаща доза)	4 mg/kg два пъти дневно

В зависимост от вашия отговор към лечението Вашият лекар може да понижи дневната доза до 3 mg/kg два пъти дневно.

Лекарят може да реши да увеличи дозата, ако имате лека до умерена цироза.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза при деца и юноши е следната:

	Интравенозно приложение	
	Деца на възраст от 2 до под 12 години и юноши на възраст от 12 до 14 години, с тегло под 50 kg	Юноши на възраст от 12 до 14 години с тегло 50 kg или повече; всички юноши на възраст над 14 години
Доза за първите 24 часа (натоварваща доза)	9 mg/kg на 12 часа през първите 24 часа	6 mg/kg на 12 часа през първите 24 часа
Доза след първите 24 часа (поддържаща доза)	8 mg/kg два пъти дневно	4 mg/kg два пъти дневно

В зависимост от Вашия отговор на лечението, лекарят Ви може да повиши или понижи дневната доза.

Вориконазол Никта прах за инфузионен разтвор ще бъде разтворен и разреден до необходимата концентрация от Вашия болничен фармацевт или медицинска сестра. (Вижте в края на тази листовка за допълнителна информация)

Приготвеното количество ще Ви бъде приложено чрез интравенозна инфузия (във вена) с максимална скорост 3 mg/kg на час в рамките на 1 до 3 часа.

Ако Вие или Вашето дете приемате Вориконазол Никта за профилактика на гъбична инфекция, Вашият лекар може да спре да Ви дава Вориконазол Никта, в случай че Вие или Вашето дете развиете свързани с лечението нежелани реакции.

Ако е пропусната доза Вориконазол Никта

Тъй като Вие ще получавате лекарството под медицински контрол, малко вероятно е да бъде пропусната доза. Все пак, съобщете на Вашия лекар или фармацевт, ако мислите, че определена доза е била пропусната.

Ако сте спрели приема на Вориконазол Никта

Лечението с Вориконазол Никта ще бъде с продължителност, определена от Вашия лекар, но продължителността на лечение с вориконазол не трябва да надвишава 6 месеца.

Пациенти с отслабена имунна система или тези с трудно лечими инфекции могат да се нуждаят от продължително лечение за предотвратяване на възвръщането на инфекцията. Възможно е, след като състоянието Ви се подобри, интравенозната инфузия да бъде заменена с прием на таблетки.

Когато лечението с Вориконазол Никта бъде спряно от Вашия лекар, не трябва да усетите никакви ефекти.

Ако имате никакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако изобщо се появят нежелани реакции, най-вероятно е те да бъдат незначителни и временни. Някои от тях, обаче, могат да бъдат сериозни и да изискват медицински грижи.

Сериозни нежелани реакции – спрете приема на Вориконазол Никта и незабавно потърсете лекар

- Обрив
- Жълтеница; промени в кръвните тестове на чернодробната функция
- Възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба

Други нежелани реакции

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Зрителни увреждания (промени в зрението, включващи замъглено зрение, промени в цветното зрение, необичайна непоносимост към визуалното възприемане на светлина, цветна слепота, увреждане на окото, виждане на ореоли около светлинни източници, нощна слепота, люлеещи се образи, виждане на проблясъци, зрителна аура, намалена зрителна острота, виждане с повишена яркост на образите, загуба на част от обичайното зрително поле, виждане на петна пред очите)
- Треска
- Обрив
- Гадене, повръщане, диария
- Главоболие
- Отоци по крайниците
- Болки в стомаха
- Затруднено дишане
- Повишени чернодробни ензими

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Възпаление на синусите, възпаление на венците, втрисане, слабост
- Нисък брой (включително тежки случаи) на червените (понякога свързани с имунни механизми) и/или на белите кръвни клетки (понякога с повишена температура); нисък брой на тромбоцитите (клетки, които помагат на кръвта да се съсери)
-
- Ниска кръвна захар, ниско ниво на калий в кръвта, ниско ниво на натрий в кръвта

- Безпокойство, депресия, обърканост, възбуда, неспособност да заспите (безсъние), халюцинации
- Гърчове, треперене или неконтролирани мускулни движения, изтръпване или необичайни усещания по кожата, повишен мускулен тонус, сънливост, замаяност
- Кръвоизлив в очите
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително много забързан сърдечен ритъм, много забавен сърдечен ритъм, припадъци
- Ниско кръвно налягане, възпаление на вените (което може да бъде свързано с образуване на кръвен съсирек)
- Остро настъпило затруднено дишане, болка в гърдите, подуване на лицето (устата, устните и около очите), задръжка на течност в белите дробове
- Запек, лошо храносмилане, възпаление на устните
- Жълтеница, възпаление на черния дроб и чернодробно увреждане
- Кожни обриви, които могат да доведат до тежко състояние с образуване на мехури и лющене на кожата, което се характеризира с плосък, червен участък на кожата, покрит с малки, сливащи се една с друга подутини, зачервяване на кожата
- Сърбеж
- Опадане на косата
- Болка в гърба
- Бъбречна недостатъчност, кръв в урината, промени в тестове за бъбречната функция
- Слънчево изгаряне или тежка кожна реакция след излагане на светлина или на слънце
- Рак на кожата

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Грипоподобни симптоми, дразнене и възпаление на стомашно-чревния тракт, възпаление на стомашно-чревния тракт, причиняващо свързана с антибиотичното лечение диария; възпаление на лимфните съдове
- Възпаление на тънката тъкан, която обвива коремната стена и покрива коремните органи
- Увеличени лимфни жлези (понякога болезнени), костномозъчна недостатъчност, повишен брой еозинофили
- Потисната функция на надбъбречната жлеза, намалена функция на щитовидната жлеза
- Променена мозъчна функция, Паркинсон-подобни симптоми, увреждане на нерви, което води до изтръпване, болки, мравучкане или парене в дланите или стъпалата
- Проблеми с равновесието или координацията
- Оток на мозъка
- Двойно виждане, сериозни заболявания на очите, които включват: болка и възпаление на очите и клепачите, необичайни движения на очите, увреждане на зрителния нерв, което води до нарушено зрение, оток на зрителния диск
- Намалена чувствителност към допир
- Променен вкус
- Затруднено чуване, звънене в ушите, световъртеж
- Възпаление на някои вътрешни органи – панкреас и дванайсетопръстник, оток и възпаление на езика
- Увеличен черен дроб, чернодробна недостатъчност, заболяване на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- Възпаление на ставите, възпаление на вените до кожната повърхност (което може да е свързано с образуването на кръвен съсирек)
- Възпаление на бъбреците, белтък в урината, бъбречно увреждане
- Учестен сърдечен ритъм или прескачане на сърцето, понякога с неритмични електрически импулси
- Отклонение в електрокардиограмата (ЕКГ)
- Повишен холестерол в кръвта, повишена урея в кръвта
- Алергични кожни реакции (в някои случаи тежки), включително животозастрашаващо кожно заболяване, което причинява болезнени мехури и лезии по кожата и лигавиците, особено в

устата; възпаление на кожата; копривна треска; слънчево изгаряне или тежка кожна реакция след излагане на светлина или на слънце; зачервяване и дразнене на кожата; промяна на цвета на кожата до червено или пурпурно, което може да е причинено от нисък брой тромбоцити, екзема

- Реакции на мястото на инфузията
- Алергична реакция или прекомерен имунен отговор
- Възпаление на обвивката на костта

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- Свърхактивна щитовидна жлеза
- Увреждане на мозъчната функция, което е сериозно усложнение на чернодробно заболяване
- Загуба на повечето от влакната на зрителния нерв, помътняване на роговицата, неволево движение на окото
- Булозна чувствителност към светлина
- Нарушение, при което имунната система на организма атакува части от периферната нервна система
- Проблеми със сърдечния ритъм или проводимостта на сърцето (понякога животозастрашаващи)
- Животозастрашаваща алергична реакция
- Нарушение на системата на кръвосъсирване
- Алергични кожни реакции (понякога тежки), включващи бързо подуване (оток) на дермата (един от слоевете на кожата), подкожната тъкан, лигавиците и подлигавичните тъкани; сърбящи или болезнени участъци със задебелена, зачервена кожа със сребристи кожни люспи; дразнене на кожата и лигавиците; животозастрашаващо кожно заболяване, което причинява отлепване на големи участъци от епидермиса – най-външния кожен слой – от лежащите под него слоеве на кожата
- Малки, сухи, люспести участъци по кожата, понякога удебелени с шипове или „рогчета“

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Лунички и пигментни петна

Други значителни нежелани реакции, чиято честота е неизвестна, но трябва да се съобщават на Вашия лекар незабавно:

- Зачервени, люещи се петна или мишеневидни кожни изменения, които може да са симптом на автоимунно заболяване, което се нарича кожен лупус еритематодес

Наблюдавани са нечести реакции по време на инфузията на Вориконазол Никта (включително зачервяване, треска, изпотяване, увеличена сърдечна честота и затруднено дишане). Вашият лекар може да спре инфузията, ако това се случи.

Тъй като е известно, че Вориконазол Никта засяга черния дроб и бъбреците, Вашият лекар трябва да проследи функцията на черния Ви дроб и бъбреците чрез кръвни изследвания. Моля, информирайте Вашия лекар, ако имате болки в стомаха или изпражненията Ви са с променена консистенция.

Съобщава се за рак на кожата при пациенти, лекувани с вориконазол за дълги периоди от време.

Слънчево изгаряне или тежки кожни реакции след излагане на светлина или слънце са проявявани по-често при деца. Ако Вие или Вашето дете развиете кожни нарушения, Вашият лекар може да Ви насочи към дерматолог, който след консултация може да реши, че за Вас или Вашето дете е от голямо значение да бъдете преглеждани редовно. Повишенията на чернодробните ензими също се наблюдават по-често при деца.

Ако някоя от тези нежелани реакции продължава или Ви безпокои, уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Вориконазол Hikma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Вориконазол Hikma

- Активното вещество е вориконазол. Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол, които съответстват на 10 mg/ml разтвор след приготвяне на разтвора съгласно указанията на болничния фармацевт или медицинска сестра.
- Другата съставка е сулфобутилетер бета циклодекстрин натрий.

Как изглежда Вориконазол Hikma и какво съдържа опаковката

Вориконазол Hikma е бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса.

Вориконазол Hikma се предлага в опаковки с 1 или 5 стъклени флакона, като прах за инфузионен разтвор. Възможно е да не се предлагат всички видове опаковки.

Притежател на разрешението за употреба

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Португалия

Производител

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / DE / NL
Hikma Pharma GmbH

IT
Hikma Italia S.p.A.

Tel: +49 89-45450-302

Tél/Tel: + 39 0382 1751801

**BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU /
IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT
/ RO / SE / SI / SK**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK
Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR
Hikma France
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES
HIKMA ESPAÑA, S.L.U.
Tel: + 34 910075141

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Информация относно разтварянето и разреждането

Вориконазол Hikma прах за инфузионен разтвор трябва първо се разтвори или с 19 ml вода за инжекции или с 19 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до получаване на обем от 20 ml бистър концентрат, съдържащ 10 mg/ml вориконазол, който може да бъде изтеглен.

Препоръчително е да се използва стандартна (не автоматизирана) спринцовка от 20 ml, за да се гарантира, че се дозираща точен обем (19,0 ml) вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

След разтваряне с 19 ml вода за инжекции или инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) се получава бистър разтвор.

Необходимото количество от концентрата се добавя към препоръчаните съвместими инфузионни разтвори описани по-долу до получаване на крайния разтвор на Вориконазол Hikma, съдържащ 0,5 до 5 mg/ml вориконазол.

Този лекарствен продукт е за еднократна употреба и неизползваният разтвор трябва да се изхвърли и трябва да се използват само бистри разтвори без частици.

Не е предназначен за приложение като болусна инжекция.

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

Необходими количества от 10 mg/ml Вориконазол Hikma концентрат

Телесно тегло (kg)	Количества Вориконазол Hikma 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)	-	-

Вориконазол Никта представлява еднократна стерилна лиофилизирана доза без консервант.

Стабилност след разтваряне:

Химическата и физическа стабилност на приготвения разтвор е доказана за 36 часа при температура от 2°C до 8°C.

Стабилност след разреждане:

Химическата и физическа стабилност на разрежения инфузионен разтвор е доказана за 36 часа при температура от 2°C до 8°C, последвани от 3 часа при стайна температура.

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 и нормално срокът не трябва да бъде по-дълъг от 24 часа при температура 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.

Съвместими инфузионни разтвори:

Приготвеният разтвор може да бъде разреден с:

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор

Разтвор на Hartmann за интравенозна инфузия

5% глюкоза и Рингер лактат за интравенозна инфузия

5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид за интравенозна инфузия

5% глюкоза за интравенозна инфузия

5% глюкоза в 20 mEq калиев хлорид за интравенозна инфузия

0,45% натриев хлорид за интравенозна инфузия

5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид за интравенозна инфузия

Съвместимостта на Вориконазол Никта с разтворители различни от описаните по-горе (или описаните по-долу след „Несъвместимости“) е неизвестна.

Несъвместимости:

Вориконазол Никта не трябва да бъде прилагана в една и съща линия за инфузии или канюла с инфузионни разтвори на други лекарствени продукти, включително за парентерално хранене (напр. Aminofusin 10% Plus).

Инфузии на кръвни продукти не трябва да се правят едновременно с Вориконазол Нікта.

Инфузии на тотално парентерално хранене могат да се правят едновременно с Вориконазол Нікта, но не в една и съща линия за инфузии или канюла.

Вориконазол Нікта не трябва да бъде разреждан с 4,2% натриев бикарбонат за инфузия.