

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 фракон съдържа 217,6 mg натрий

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 антимиотичен агент и е показан при възрастни и деца на възраст 2 години и повече за:

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

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

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

Адаптиране на дозата (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 трансаминаза (AST), аланин трансаминаза (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 някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с СYP3A4 субстрати, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или хинидин, тъй като повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти може да доведат до удължаване на QTc и редки случаи на *torsades de pointes* (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с рифампицин, карбамазепин и фенобарбитал, тъй като е възможно тези лекарствени продукти да понижат значително плазмените концентрации на вориконазол (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц 400 mg веднъж дневно или по-високи е противопоказано, защото ефавиренц значимо понижава плазмените концентрации на вориконазол при здрави индивиди в тези дози. Вориконазол също така значимо повишава плазмените концентрации на ефавиренц (вж. точка 4.5, за по-ниски дози вж. точка 4.4).

Едновременно приложение с висока доза ритонавир (400 mg и повече два пъти дневно), защото при тази доза ритонавир понижава значимо плазмените концентрации на вориконазол при здрави индивиди (вж. точка 4.5, за по-ниски дози вж. точка 4.4).

Едновременно приложение с ерго-алкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин), които са СYP3A4 субстрати, тъй като повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до ерготизъм (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със сиролимус, тъй като съществува вероятност вориконазол да повиши значимо плазмените концентрации на сиролимус (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с жълт кантарион (вж. точка 4.5).

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 Никма 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 НИКМА се свързва с фототоксичност, включително реакции като ефелиди, лентиго, актинична кератоза и псевдопорфирия. Препоръчва се всички пациенти, включително децата, да избягват излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с ВОРИКОНАЗОЛ НИКМА 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. В случай на поява на фототоксични реакции, трябва да се постави на мултидисциплинарно обсъждане, да се обмисли прекратяване на приема на ВОРИКОНАЗОЛ НИКМА и прилагане на алтернативни противогъбични средства; пациентът да се консултира с дерматолог. При продължаване на приема на ВОРИКОНАЗОЛ НИКМА обаче, системно и редовно трябва да се извършва дерматологична оценка за ранно откриване и лечение на премалигнени лезии. Приемът на ВОРИКОНАЗОЛ НИКМА трябва да бъде прекратен, ако бъдат установени премалигнени кожни лезии или сквамозноклетъчен карцином (вж. Дългосрочна терапия по-долу в тази точка).

- Ексфолиативни кожни 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 НИКМА трябва да бъде спряно.

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 НИКМА (вж точки 4.2 и 5.1).

Има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином (СКК) във връзка с дългосрочна терапия с ВОРИКОНАЗОЛ НИКМА.

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 НИКМА 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 получават 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).

Рифабутин (мощен 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). Едновременното приложение на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Ритонавир (мощен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

Едновременното 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.

сфентанил), когато се прилагат едновременно с вориконазол (вж. точка 4.5). Тъй като полуживотът на алфентанил е 4-кратно удължен, когато алфентанил се прилага едновременно с вориконазол и при публикувано независимо проучване едновременното прилагане на вориконазол с фентанил води до увеличаване на средните стойности на AUC 0-∞ на фентанил, може да е необходимо често проследяване за свързаните с опиати нежелани реакции (включително по-дълго респираторно проследяване).

Дългодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

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

Флуконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор)

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

Съдържание на 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.

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, метаболизиращи от тези CYP450 изоензими.

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, метаболизиращи от CYP3A4 изоензими (някои антихистамини, хинидин, цизаприд, пимозид) (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”). Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър е базирана на 90% доверителен интервал на средно геометричното отношение в рамките на (↔), под (↓) или над (↑) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двустранно взаимодействие. AUC_t, AUC_t и AUC_{0-∞} представляват площта под кривата в един дозов интервал от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

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 [механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки относно едновременното прилагане
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин и терфенадин [CYP3A4 субстрати]	Въпреки, че не са проучени, повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до удължаване на QTc интервала и в редки случаи на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Карбамазепин и барбитурати с продължително действие (напр. фенобарбитал, мефобарбитал) [мощни CYP450 индуктори]	Въпреки, че не са проучени карбамазепин и барбитуратите с продължително действие е възможно значимо да понижат плазмените концентрации на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Ефавиренц (ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Ефавиренц 400 mg ВД, прилаган едновременно с вориконазол 200 mg два пъти дневно* Ефавиренц 300 mg ВД, прилаган едновременно с вориконазол 400 mg ДД*	Ефавиренц C_{max} ↑ 38% Ефавиренц AUC _τ ↑ 44% Вориконазол C_{max} ↓ 61% Вориконазол AUC _τ ↓ 77% Сравнен с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц C_{max} ↔ Ефавиренц AUC _τ ↑ 17% Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 23% Вориконазол AUC _τ ↓ 7%	Прилагане на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц от 400 mg ВД или по-високи е противопоказано (вж. точка 4.3). Вориконазол може да бъде прилаган едновременно с ефавиренц, ако поддържащата доза вориконазол е повишена до 400 mg ДД и дозата на ефавиренц е понижена до 300 mg ВД. Когато лечението с вориконазол бъде спряно, трябва да се възстанови първоначалната доза на ефавиренц (вж. точка 4.2 и 4.4)
Ерго алкалоиди (напр. ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучено, е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на ерго-алкалоидите и да доведе до ерготизъм	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Рифабутин [мощен CYP450 индуктор] 300 mg ВД 300 mg ВД (приложени)	Вориконазол C_{max} ↓ 69% Вориконазол AUC _τ ↓ 78% Сравнен с вориконазол 200 mg	Едновременно прилагане на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата не превъзхожда риска. Поддържащата доза на вориконазол може да бъде

Лекарствен продукт [механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки относно едновременното прилагане
<p>едновременно с вориконазол 350 mg ДД)*</p> <p>300 mg ВД (приложени едновременно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>ДД, Вориконазол C_{max} ↓ 4% Вориконазол AUC$_{0-\infty}$ ↓ 32%</p> <p>Рифабутин C_{max} ↑ 195% Рифабутин AUC$_{0-\infty}$ ↑ 331% Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 104% Вориконазол AUC$_{0-\infty}$ ↑ 87%</p>	<p>повишена до 5 mg/kg интравенозно ДД или от 200 mg до 350 mg перорално ДД (100 mg до 200 mg перорално ДД при пациенти с тегло по-малко от 40 kg) (вж. точка 4.2).</p> <p>Препоръчва се внимателното проследяване на кръвните показатели и на нежеланите реакции към рифабутин (напр. увеит) при едновременно прилагане на рифабутин с вориконазол.</p>
<p>Рифампицин (600 mg ВД) [моцнен CYP450 индуктор]</p>	<p>Вориконазол C_{max} ↓ 93% Вориконазол AUC$_{0-\infty}$ ↓ 96%</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3)</p>
<p>Ритонавир (протеазен инхибитор) [моцнен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат]</p> <p>Висока доза (400 mg ДД)</p> <p>Ниска доза (100 mg ДД)*</p>	<p>Ритонавир C_{max} and AUC$_{0-\infty}$ ↔ Вориконазол C_{max} ↓ 66% Вориконазол AUC$_{0-\infty}$ ↓ 82%</p> <p>Ритонавир C_{max} ↓ 25% Ритонавир AUC$_{0-\infty}$ ↓ 13% Вориконазол C_{max} ↓ 24% Вориконазол AUC$_{0-\infty}$ ↓ 39%</p>	<p>Едновременно приложение на вориконазол и високи дози ритонавир (400 mg и повече ДД) е противопоказано (вж. точка 4.3).</p> <p>Едновременно прилагане на вориконазол и ниска доза ритонавир (100 mg ДД) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск при пациента не оправдава употребата на вориконазол.</p>
<p>Жълт кантарион [CYP450 индуктор; индуктор на гликопротеин P] 300 mg ТД (прилагани едновременно с 400 mg еднократна доза вориконазол)</p>	<p>В независимо-публикувано проучване, Вориконазол AUC$_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3)</p>
<p>Еверолимус [CYP3A4 субстрат, гликопротеин P субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, е вероятно вориконазол значително да повлиява плазмените концентрации на еверолимус.</p>	<p>Едновременно прилагане на вориконазол и еверолимус не се препоръчва, тъй като се очаква вориконазол значимо да повиши концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).</p>

Лекарствен продукт <i>[механизъм на взаимодействие]</i>	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки относно едновременното прилагане
Флуконазол (200 mg ВД) <i>[CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]</i>	Вориконазол C_{max} ↑ 57% Вориконазол AUC τ ↑ 79% Флуконазол C_{max} ND Флуконазол AUC τ ND	Понижаване на дозата и/или честотата на вориконазол и флуконазол, което би елиминирало този ефект не е установено. Препоръчва се проследяване за вориконазол свързаните нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.
Фенитоин <i>[CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор]</i> 300 mg ВД 300 mg ВД (едновременно прилаган с вориконазол 400 mg ДД)*	Вориконазол C_{max} ↓ 49% Вориконазол AUC τ ↓ 69% Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC τ ↑ 81% Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 34% Вориконазол AUC τ ↑ 39%	Едновременно прилагане на вориконазол и фенитоин трябва да се избягва, освен ако ползата не превъзхожда риска. Препоръчва се внимателно проследяване на плазмените нива на фенитоин. Фенитоин може да се прилага едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза на вориконазол се повиши до 5 mg/kg интравенозно ДД или от 200 mg до 400 mg перорално ДД (100 mg до 200 mg перорално ДД при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.2).
Антикоагуланти Варфарин (30 mg еднократна доза, прилагана едновременно с 300 mg ДД вориконазол) <i>[CYP2C9 субстрат]</i> Други перорални кумарини (напр. фенпрокумон, аценокумарол) <i>[CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]</i>	Максималното повишаване на протромбиновото време е било приблизително двукратно. Въпреки, че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да предизвика повишаване на протромбиновото време.	Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи антикоагулационни тестове, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира подходящо.
Бензодиазепини (напр. мидазолам, триазолам, алпразолам) <i>[CYP3A4 субстрати]</i>	Въпреки, че не е клинично проучено, е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4 и	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на бензодиазепините.

Лекарствен продукт [механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки относно едновременното прилагане
	водят до удължаване на седативния ефект.	
<p>Имуносупресори [CYP3A4 субстрати] Сиролимус (2 mg единична доза)</p> <p>Циклоспорин (при стабилни реципиенти на бъбречна трансплантация, получаващи хронична циклоспоринова терапия)</p> <p>Такролимус (0,1 mg/kg единична доза)</p>	<p>В едно независимо публикувано проучване, Сиролимус C_{max} ↑ 6,6-пъти Сиролимус $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-пъти</p> <p>Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_t ↑ 70%</p> <p>Такролимус C_{max} ↑ 117% Такролимус AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Едновременно прилагане на вориконазол и сиролимус е противопоказано (вж. точка 4.3).</p> <p>При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага циклоспорин, се препоръчва дозата на циклоспорин да бъде намалена на половина и внимателно да се проследяват нивата на циклоспорин. Повишените стойности на циклоспорин са свързани с нефротоксичност. <u>При прекратяване приема на вориконазол, стойностите на циклоспорин трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши както е необходимо.</u></p> <p>При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага такролимус, се препоръчва дозата на такролимус да бъде понижена до една трета от първоначалната доза и стойностите на такролимус внимателно да се проследяват. Повишените стойности на такролимус се свързват с нефротоксичност. <u>При прекратяване приема на вориконазол, стойностите на такролимус трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши, както е необходимо.</u></p>
<p>Опиати с продължително действие [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg единична</p>	<p>В едно независимо публикувано проучване, Оксикодон C_{max} ↑ 1,7-пъти Оксикодон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-пъти</p>	<p>Трябва да се обмисли намаляване на дозата на оксикодон и други опиати с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4</p>

Лекарствен продукт [механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки относно едновременното прилагане
доза)		(напр. хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на опиат-свързаните нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C _{max} ↑ 31% R-метадон (активен) AUC _t ↑ 47% S-метадон C _{max} ↑ 65% S-метадон AUC _t ↑ 103%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QTc интервала. Може да е необходимо намаляване на дозата на метадон.
Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) [CYP2C9 субстрати] Ибупрофен (400 mg единична доза) Диклофенак (50 mg единична доза)	S- Ибупрофен C _{max} ↑ 20% S- Ибупрофен AUC _{0-∞} ↑ 100% Диклофенак C _{max} ↑ 114% Диклофенак AUC _{0-∞} ↑ 78%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Омепразол (40 mg ВД)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 and CYP3A4 субстрат]	Омепразол C _{max} ↑ 116% Омепразол AUC _t ↑ 280% Вориконазол C _{max} ↑ 15% Вориконазол AUC _t ↑ 41% Други инхибитори на протонната помпа, които са CYP2C19 субстрати могат също да бъдат инхибирани от вориконазол и могат да доведат до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.	Не се препоръчва корекция на дозата на вориконазол. При започване на лечение с вориконазол при пациенти, вече приемащи омепразол в дози от 40 mg или повече, се препоръчва дозата на омепразол да бъде намалена наполовина.
Перорални контрацептиви* [CYP3A4 субстрат; CYP2C19 инхибитор] Норетистерон/етинилестрадиол (1 mg/0,035 mg ВД)	Етинилестрадиол C _{max} ↑ 36% Етинилестрадиол AUC _t ↑ 61% Норетистерон C _{max} ↑ 15% Норетистерон AUC _t ↑ 53% Вориконазол C _{max} ↑ 14% Вориконазол AUC _t ↑ 46%	Препоръчва се проследяване за нежелани лекарствени реакции, свързани с перорални контрацептиви, в допълнение към тези на вориконазол.

Лекарствен продукт [механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки относно едновременното прилагане
<p>Опиати с краткосрочно действие [CYP3A4 субстрати]</p> <p>Алфентанил (20 µg/kg единична доза, прилагана едновременно с налоксон)</p> <p>Фентанил (5 µg/kg единична доза)</p>	<p>В едно независимо публикувано проучване, Алфентанил AUC_∞ ↑ 6-пъти</p> <p>В едно независимо публикувано проучване, Фентанил AUC_∞ ↑ 1.34-пъти</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други опиати с краткосрочно действие, подобни по структура на алфентанил и метаболизирани от CYP3A4 (напр. сулфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други опиат-свързани нежелани реакции.</p>
<p>Статини (напр. ловасатин) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е клинично проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на статините, които се метаболизират от CYP3A4 и може да доведе до рабдомиолиза.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на статините.</p>
<p>Сулфанилурейнни продукти (напр. толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на сулфанилурейнните продукти и причинява хипогликемия.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфанилурейнните лекарствени продукти.</p>
<p>Винка алкалоиди (напр. винкристин и винбластин) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на винка алкалоидите и води до невротоксичност.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на винка алкалоидите.</p>
<p>Други HIV протеазни инхибитори (напр. саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [CYP3A4 субстрати и инхибитори]</p>	<p>Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че вориконазол може да инхибира метаболизма на HIV протеазните инхибитори и метаболизма на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от HIV протеазните инхибитори.</p>	<p>Може да се наложи Внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и да е необходима корекция на дозата.</p>
<p>Други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs) (напр. делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]</p>	<p>Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от NNRTIs и вориконазол може да инхибира метаболизма на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.</p>	<p>Може да се наложи внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и може да е необходима корекция на дозата.</p>

Лекарствен продукт [механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки относно едновременното прилагане
	Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от NNRTIs.	
Циметидин (400 mg ДД) [неспецифичен CYP450 инхибитор, повишава стомашното рН]	Вориконазол C _{max} ↑ 18% Вориконазол AUC _τ ↑ 23%	Няма корекции на дозата
Дигоксин (0,25 mg ВД) [субстрат на гликопротеин P]	Дигоксин C _{max} ↔ Дигоксин AUC _τ ↔	Няма корекции на дозата
Индинавир (800 mg ТД) [CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Индинавир C _{max} ↔ Индинавир AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} ↔ Вориконазол AUC _τ ↔	Няма корекции на дозата
Макролидни антибиотици Еритромицин (1 g ДД) [CYP3A4 инхибитор] Азитромицин (500 mg ВД)	Вориконазол C _{max} и AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} и AUC _τ ↔ Ефектът на вориконазол, както върху еритромицин, така и върху азитромицин не е установен.	Няма корекции на дозата
Микофенолова киселина (1 g единична доза) [субстрат на UDP глюкоронил трансфераза]	Микофенолова киселина C _{max} ↔ Микофенолова киселина AUC _t ↔	Няма корекции на дозата
Преднизолон (60 mg единична доза) [CYP3A4 субстрат]	Преднизолон C _{max} ↑ 11% Преднизолон AUC _{0-∞} ↑ 34%	Няма корекции на дозата
Ранитидин (150 mg ДД) [повишава стомашното рН]	Вориконазол C _{max} и AUC _τ ↔	Няма корекции на дозата

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 детородна 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 Никма.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

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

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

Таблично представяне на нежеланите реакции

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

Категориите по честота са 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*
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			адренотикална недостатъчност, хипотиреоидизъм	хипертиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	периферен оток	хипогликемия, хипокалиемия, хипонатриемия			
Психични нарушения		депресия, халюцинации, тревожност, безсъние, възбуда, състояние на обърканост			
Нарушения на нервната система	главоболие	конвулсии, синкоп, тремор, 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 мъждене, 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	синдром на Stevens-Johnson, фототоксичност, пурпура, уртикария, алергичен дерматит, папулозен обрив, макулозен обрив, екзема	токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), ангиоедем, 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	гърдна болка, оток на лицето ¹¹ , астения, студени тръпки	реакция на мястото на инфузията, грипоподобно заболяване		
Изследвания		повишен креатинин в кръвта	повишена урея в кръвта, повишен холестерол в кръвта		

*НЛР, установени в постмаркетинговия период

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, хроматопсия, цветна слепота, цианопсия, зрително нарушение, виждане на ореоли около светлинни източници, нощна слепота, осцилопсия, фотопсия, сцинтилиращ скотом, намалена зрителна острота, ярко виждане, дефект в зрителното поле, мътнини в стъкловидното тяло и ксантопсия) при вориконазол са много чести. Тези зрителни увреждания са били преходни и напълно обратими, като мнозинството от тях са преминавали спонтанно в рамките на 60 минути и не са били наблюдавани клинично значими дълготрайни зрителни ефекти. Има данни за отслабване на тези ефекти при многократно приложение на вориконазол. Зрителните увреждания по принцип са били леки, рядко са водили до прекратяване на лечението и не са били свързани с дълготрайни последици. 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 Никма 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 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 ГН (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 анафилактоиден тип, включително зачервяване, пирексия, изпотяване, тахикардия, стягане в гръдния кош, диспнея, прилошаване, гадене, сърбеж и обрив. Симптомите са се появявали веднага след започване на инфузията (вж. точка 4.4).

Профилактика

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

Педиатрична популация

Безопасността на вориконазол е изследвана при 288 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години (169) и от 12 до <18 години (119), които са получавали вориконазол за профилактика (183) и за терапевтична употреба (105) в клиничните изпитвания. Безопасността на вориконазол е изследвана също при допълнителен брой от 158 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години в програми за милосърдна употреба. Като цяло профилът на безопасност на вориконазол при педиатричната популация е бил сходен с този при възрастни. Наблюдавана е обаче тенденция към по-висока честота на повишаване на чернодробните ензими, съобщавани като нежелани събития в клиничните изпитвания, при педиатрични пациенти в сравнение с възрастните (14,2% повишени трансаминизи 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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon spp.*, включително *T. beigeli*.

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

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

Гранични стойности

Проби за гъбични култури и други специфични лабораторни изследвания (серологични, хистопатологични) трябва да бъдат взети преди започване на лечението с цел изолиране и идентифициране на причиняващите микроорганизми. Лечението може да бъде започнато преди

получаване на резултатите от културите и другите лабораторни изследвания, но след получаване на тези резултати лечението на инфекцията трябва да бъде адаптирано по съответния начин.

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

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

Гранични стойности на EUCAST

Видове <i>Candida</i>	Гранични стойности на МИК (mg/l)	
	≤S (Чувствителен)	>R (Резистентен)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Няма достатъчно данни	
<i>Candida krusei</i> ³	Няма достатъчно данни	
<i>Other Candida spp.</i> ⁴	Няма достатъчно данни	

¹ Щамове със стойности на МИК над граничната стойност за чувствителност (S) са редки или все още липсват съобщения. Тестовите за идентичност и чувствителност към антимикробни средства на такива изолати трябва да бъдат повторени и ако резултатите се потвърдят, изолатите трябва да се изпратят на референтна лаборатория.

² При клинични проучвания терапевтичният отговор към вориконазол при инфекции, причинени от *C. glabrata*, е с 21% по-нисък, в сравнение с *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*. *In vitro* данните показват слабо повишение на резистентността на *C. glabrata* към вориконазол.

³ При клинични проучвания терапевтичният отговор към вориконазол при инфекции, причинени от *C. krusei*, е подобен на този при *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*. Тъй като обаче е имало само 9 случая за EUCAST анализ, към момента няма достатъчно данни за установяване на клинични гранични стойности за *C. krusei*.

⁴ EUCAST не е определил невидово-свързани гранични стойности за вориконазол.

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 транспланта, и в частност при мозъчни инфекции (обикновено свързани с почти 100% смъртност).

Проучванията са включвали аспергилоза на мозъка, синусите, белите дробове и дисеминирана аспергилоза при пациенти с 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. Оценката на изследователя за успешен резултат във всеки от тези срокове е показана в следващата таблица.

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

Сериозни рефрактерни *Candida* инфекции

Проучването включва 55 пациенти със сериозни рефрактерни системни *Candida* инфекции (включително кандидемия, дисеминирана и други инвазивни кандидози), при които предходно антимикотично лечение, по-специално с флуконазол, е било неефективно. Успешен терапевтичен

отговор е наблюдаван при 24 пациенти (при 15 – пълен, а при 9 – частичен). При флуконазол-резистентни щамове, 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 АML (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)	P-стойност
Успех към Ден 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Успех към Ден 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Завършени най-малко 100 дни профилактика с изпитваното лекарство	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Преживели към Ден 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Развили доказани или вероятни ИГИ до Ден 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Развили доказани или вероятни ИГИ до Ден 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Развили доказани или вероятни ИГИ по време на прием на изпитваното	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 МПТТ анализите за ефикасност. Във второто проучване са били включени 22 пациенти с инвазивна кандидоза, включваща кандидемия (ИСС) и езофагеална кандидоза (ЕС), при които се е изисквало или първично, или спасително лечение, като от тях 17 са били включени в МПТТ анализите за ефикасност. При пациенти с IA общата степен на глобален отговор на 6-ата седмица е била 64,3% (9/14), степента на глобален отговор е била 40% (2/5) при пациентите на възраст от 2 до <12 години и 77,8% (7/9) при пациентите от 12 до <18 годишна възраст. При пациенти с ИСС степента на глобален отговор в края на лечението е била 85,7% (6/7), а за пациенти с ЕС – 70% (7/10). Общата степен на отговор (сборно за ИСС и ЕС) е била 88,9% (8/9) при тези на възраст 2 до <12 години и 62,5% (5/8) при тези на възраст 12 до <18 години.

Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QTc-интервала

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Основни фармакокинетични характеристики

Фармакокинетиката на вориконазол е определена при здрави лица, специфични популации и пациенти. По време на перорално приложение на 200 mg или 300 mg два пъти дневно за 14 дни при пациенти с риск от аспергилоза (главно пациенти със злокачествени новообразувания на лимфната или 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_τ). 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 концентрация (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_τ 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 P450 изоензими CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4.

Различията във фармакокинетиката на вориконазол между отделните индивиди са големи.

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

Основен метаболит на вориконазол е неговият N-оксид, който съставлява 72% от циркулиращите радиобелязани метаболити в плазмата. Този метаболит има минимална антимиотича 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 многократни интравенозни дози от 3, 4, 6, 7 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократни перорални дози (като е прилаган прахът за перорална суспензия) от 4 mg/kg, 6 mg/kg и 200 mg два пъти дневно. Натоваарващите 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 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 дистоксия с последваща майчина смъртност и понижена перинатална преживяемост на новородените. Ефектите върху периода на раждане са вероятно медиирани 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 GPMТ (*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

Сулфобутилтер бета циклодекстрин натрий (SBECD)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6. След приключване на инфузията Вориконазол Никма, 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 Никма 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 Никма, 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.б.

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 прилаганият 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 инжеционен 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 инжеционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

След разтваряне с 19 ml вода за инжекции или инжеционен 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)	-	-

Пригответият 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:

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**

A. 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

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Великобритания

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Белгия

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**

- Предназначена за медицински специалисти Брошура с въпроси и отговори за фототоксичност, СКК и хепатотоксичност:
 - Съдържа съвети за медицински специалисти относно риска от фототоксичност, кожен СКК и хепатотоксичност, свързана с приложението на вориконазол.
 - Дава на медицинските специалисти актуални препоръки за наблюдение и управление на посочените рискове.
 - Напомня на медицинските специалисти да използват Списъка за проверка и Сигналната карта за пациента, както и начините да се снабдят с допълнителни копия от тях.

- Списък за проверка за медицински специалисти за фототоксичност, СКК и хепатотоксичност:
 - Напомня на медицинските специалисти за рисковете от фототоксичност, кожен СКК и хепатотоксичност, съобщавани при употребата на вориконазол.
 - Дава на медицинските специалисти актуални препоръки за наблюдение и управление на посочените рискове.
 - Напомня на медицинските специалисти да обсъдят с пациента/лицето, което се грижи за болния рисковете от фототоксичност/кожен СКК и хепатотоксичност, за какво да наблюдават активно, как и кога да потърсят незабавно помощ.
 - Напомня на медицинските специалисти да предоставят на пациента Сигнална карта на пациента.

- Сигнална карта на пациента за фототоксичност и СКК:
 - Напомня на пациентите за риска от фототоксичност и кожен СКК.
 - 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) и да информират медицинските специалисти, ако получат съответните кожни аномалии.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ 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: сулфобутилетер 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 Никма 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 Никма

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

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

1. Какво представлява Вориконазол Никма и за какво се използва

Вориконазол Никма съдържа активното вещество вориконазол. Вориконазол Никма 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 Никма 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 Никма

Не приемайте Вориконазол Никма

- 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 Никта:

- 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)
- 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)
- Сиролимус (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)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Вориконазол Никта, 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 Никта. Вашият лекар също така трябва да проследява чернодробната Ви функция чрез кръвни тестове, докато се лекувате с Вориконазол Никта.
- 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 UV лъчи може да се повиши. Тези предпазни мерки важат също и за децата.

Докато се лекувате с Вориконазол Никта:

- Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите:
 - слънчево изгаряне;
 - тежък кожен обрив или мехури;
 - болка в костите.

Ако развиете 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.

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

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 желаня 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. винкрестин и винбластин) (използват се при лечение на рак)
- 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)

Бременност и кърмене

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.

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

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.

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 някакви 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

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

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- Свързана активна 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 (появява се животозастрашаващи)
- Животозастрашаваща алергична реакция
- Нарушение на системата на кръвосъсирване
- Алергични кожни реакции (появява се 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:

- Рак на кожата
- Възпаление на тъканите, обвиващи костите
- Зачервени, лющещи 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 Ворионазол 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 Ворионазол 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 Никма

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 Никма

- 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 сулфобутилелетер бета циклодекстрин натрий.

Как изглежда Вориконазол Никма и какво съдържа опаковката

Вориконазол Никма е бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса.

Вориконазол Никма 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

Nikma 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

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Великобритания

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Белгия

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
Tel: +49 89-45450-302

IT
Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

**BG / CY / CZ / DK / EE / ES / 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
Laboratoires Delbert
Tel.: +331 46 99 68 20

Дата на последно преразглеждане на листовката 05/2020.

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 Никма 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 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.

Необходимото количество от концентрата се добавя към препоръчаните съвместими инфузионни разтвори описани по-долу до получаване на крайния разтвор на Вориконазол Никта, 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 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)	-	-

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 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.

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 Никма с разтворители различни от описаните по-горе (или описаните по-долу след „Несъвместимости“) е неизвестна.

Несъвместимости:

Вориконазол Никма 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 Никма.

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

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