

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg вориконазол (voriconazole).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 63,42 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бяла до белезникава кръгла таблетка с вдлъбнато релефно означение “Pfizer” върху едната страна и “VOR50” върху другата страна.

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.*

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

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).

VFEND се предлага и като филмирани таблетки от 200 mg, 200 mg прах за инфузионен разтвор, 40 mg/ml прах за перорална суспензия.

Възрастни и подгрупа юноши (12 до 14 години и ≥ 50 kg; 15 до 17 години независимо от телесното тегло)

Лечението трябва да бъде започнато с определената натоварваща доза интравенозен или перорален VFEND, 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	Перорално	
		Пациенти с телесно тегло 40 kg или повече	Пациенти с телесно тегло под 40 kg*
Натоварваща схема на прилагане (първите 24 часа)	6 mg/kg на всеки 12 часа	400 mg на всеки 12 часа	200 mg на всеки 12 часа
Поддържаща доза (след първите 24 часа)	4 mg/kg два пъти дневно	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

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

Адаптиране на дозата

При недостатъчен клиничен отговор на пациента поддържащата доза може да бъде увеличена до 300 mg два пъти дневно за перорално приложение. При пациенти с телесно тегло под 40 kg пероралната доза може да бъде увеличена до 150 mg два пъти дневно.

При неспособност на пациента да понесе лечение с такива високи дози пероралната доза се намалява стъпаловидно с 50 mg до поддържащата доза от 200 mg два пъти дневно (или 100 mg два пъти дневно при пациенти с телесно тегло под 40 kg).

Фенитоин може да бъде приложен едновременно с вориконазол, ако поддържащата перорална доза вориконазол се увеличи от 200 mg на 400 mg два пъти дневно, а при пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg, поддържащата доза се повиши от 100 mg на 200 mg два пъти дневно, вж. точки 4.4 и 4.5.

Ако е възможно, комбинацията на вориконазол с рифабутин трябва да се избягва. Ако комбинацията обаче е крайно необходима, поддържащата доза на вориконазол може да се увеличи от 200 mg на 350 mg два пъти дневно, а при пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg, поддържащата доза се повиши от 100 mg на 200 mg перорално 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 с намали с 50 %, т.е. до 300 mg еднократно дневно. Когато се спре лечението с вориконазол, първоначалната доза на ефавиренц трябва да се възстанови (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

Препоръчителният режим на дозиране е следния:

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

Забележка: Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 112 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 26 имунокомпрометирани юноши на възраст от 12 до < 17 години.

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

Тези препоръки за перорално дозиране при деца са базирани на проучвания, при които VFEND е прилаган като прах за перорална суспензия. Биоеквивалентността между праха за перорална суспензия и таблетките не е изследвана в педиатрична популация. Предвид предполагаемото ограничено време на преминаване през стомашно-чревния тракт при деца, абсорбцията на таблетките може да бъде различна при педиатрични в сравнение с възрастни пациенти. Ето защо, се препоръчва употребата на перорална суспензия при деца на възраст от 2- <12 години.

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).

Адаптиране на дозата

В случай, че терапевтичният отговор на пациента е неадекватен, дозата може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg (или със стъпки от 50 mg, ако първоначално е приложена максималната перорална доза от 350 mg). Ако пациентите не могат да понесат лечението, редуцирайте дозата със стъпки от 1 mg/kg (или със стъпки от 50 mg, ако първоначално е приложена максималната перорална доза от 350 mg).

Продължителност на лечението

Лечението трябва да е колкото е възможно по-кратко в зависимост от клиничния и микологичен отговор на пациентите (вж. точка 4.4).

При дългосрочно лечение с продължителност повече от 6 месеца, трябва да се оцени внимателно съотношението полза/риск. (вж. точки 4.4 и 5.1).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на перорално приложения вориконазол не се повлиява при бъбречно увреждане. Следователно при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане не е необходимо адаптиране на пероралната доза (вж. точка 5.2).

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min. Четиричасовият хемодиализен сеанс не отстранява достатъчно количество вориконазол, за да се налага адаптиране на дозата.

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).

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

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

VFEND 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 чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно проследявани за прояви на лекарствена токсичност (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на VFEND 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

VFEND филмирани таблетки трябва да се приемат минимум един час преди или един час след хранене.

4.3 Противопоказания

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

Едновременно приложение с СYP3A4 субстрати на терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или хинидин, тъй като повишените 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 с висока доза ефавиренц (400 mg и повече веднъж дневно), защото при тази доза ефавиренц значително понижава плазмените концентрации на вориконазол при здрави индивиди (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 значително 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 повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до ерготизъм (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със сиролимус е противопоказано, тъй като съществува вероятност вориконазол да повиши значително 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 VFEND на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също точка 4.8).

Сърдечно-съдови

Вориконазол се свързва с удължаване на QT-интервала. Има редки случаи на *torsades de pointes* при пациенти, приемащи вориконазол, с рискови фактори, които може да са причина за тях, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващи лекарствени продукти. Вориконазол трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с потенциално проаритмични състояния като:

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

- Съществуващи симптоматични аритмии
- Съпътстващи лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала. Електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагниемия 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 QT-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).

Чернодробна токсичност

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

Проследяване на чернодробната функция

Пациентите, които получават VFEND, 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 VFEND и най-малко веднъж седмично през първия месец от лечението. Лечението трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност, но ако 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, VFEND 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.

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 VFEND, 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., скорозна химиотерапия, трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT)), трябва да бъдат под непосредствено наблюдение по време на лечение с вориконазол. Може да се обмисли проследяване на серумната амилаза или липаза в тази клинична ситуация.

Дерматологични нежелани реакции

Рядко по време на лечение с VFEND пациенти са развили ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson. При развитие на обрив пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, а при прогресиране на лезиите VFEND трябва да бъде спряно.

Освен това VFEND се свързва с фототоксичност и псевдопорфирия. Препоръчва се пациентите да избягват интензивно или продължително излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с VFEND и да вземат мерки като защитно облекло и слънцезащитни продукти, когато е подходящо.

Дългосрочна терапия

Следните тежки нежелани лекарствени реакции се съобщават във връзка с дългосрочна терапия с VFEND и следователно лекарите трябва да имат предвид необходимостта от ограничаване експозицията на VFEND (вж. точки 4.2 и 5.1): при пациенти с фототоксичност и допълнителни рискови фактори, включително имunosупресия, има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином. В случай на поява на фототоксична реакция, трябва да се потърси мултидисциплинарен съвет и пациентът да се консултира с дерматолог. Трябва да се обмисли прекратяване на приема на VFEND.

При пациенти с трансплантации се съобщава за неинфекциозен периостит с повишени стойности на флуорид и алкална фосфатаза. Ако при пациентът се появи костна болка и се установят радиологични находки, сходни с периостит, трябва да се обмисли прекратяване на VFEND, след мултидисциплинарно обсъждане.

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

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

Рифабутин (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)

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

Еверолимус (субстрат на CYP3A4, субстрат на гликопротеин P)

Едновременното приложение на вориконазол с еверолимус не се препоръчва, тъй като се очаква вориконазол да повиши значително концентрациите на еверолимус. Понастоящем

няма достатъчно данни, за да се направят препоръки относно дозирането в тази ситуация (вж. точка 4.5).

Метадон (CYP3A4 субстрат)

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

Краткодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

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

Дългодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Намаляване на дозата на оксикодон и други дългодействащи опиати, метаболизирани 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).

VFEND таблетки съдържат лактоза и не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp, лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вориконазол се метаболизира от и инхибира активността на цитохром P450 изоензимите CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Инхибитори или индуктори на тези изоензими могат съответно да повишат или понижат плазмените концентрации на вориконазол и има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани от тези CYP450 изоензими.

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 QT интервала. Съвместно прилагане е противопоказано и в случаите, когато вориконазол може да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани 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 геометричното средно отношение в рамките на (\leftrightarrow), под (\downarrow) или над (\uparrow) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двустранно взаимодействие. AUC_{τ} , AUC_t и $AUC_{0-\infty}$ представляват площта под кривата в един дозов интервал от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

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

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно 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 плазмената концентрация на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Ефавиренц (ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Висока доза (400 mg ВД)* Ниска доза (300 mg ВД, прилагани съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*	Ефавиренц C_{max} \uparrow 38% Ефавиренц AUC_{τ} \uparrow 44% Вориконазол C_{max} \downarrow 61% Вориконазол AUC_{τ} \downarrow 77% В сравнение с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц C_{max} \leftrightarrow Ефавиренц AUC_{τ} \uparrow 17% В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} \uparrow 23% Вориконазол AUC_{τ} \downarrow 7%	Прилагане на стандартни дози вориконазол със стандартни дози ефавиренц (400 mg ВД или по-високи) са противопоказани (вж. точка 4.3). Вориконазол може да бъде прилаган съвместно 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).

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
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 водят до ерготизъм.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Рифабутин [моцнен CYP450 индуктор] 300 mg ВД 300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 350 mg ДД)* 300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*	Вориконазол C _{max} ↓ 69% Вориконазол AUC _τ ↓ 78% Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C _{max} ↓ 4% Вориконазол AUC _τ ↓ 32% Рифабутин C _{max} ↑ 195% Рифабутин AUC _τ ↑ 331% Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C _{max} ↑ 104% Вориконазол AUC _τ ↑ 87%	Съвместно прилагане на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва освен ако ползата не превъзхожда риска. Поддържащата доза на вориконазол може да бъде 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). Внимателното проследяване на кръвните показатели и нежеланите реакции към рифабутин (напр. увеит) са препоръчителни при едновременно прилагане на рифабутин с вориконазол.
Рифампицин (600 mg ВД) [моцнен CYP450 индуктор]	Вориконазол C _{max} ↓ 93% Вориконазол AUC _τ ↓ 96%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Ритонавир (протеазен инхибитор) [моцнен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Ритонавир C _{max} и AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} ↓ 66% Вориконазол AUC _τ ↓ 82% Ритонавир C _{max} ↓ 25% Ритонавир AUC _τ ↓ 13% Вориконазол C _{max} ↓ 24% Вориконазол AUC _τ ↓ 39%	Едновременно приложение на вориконазол и високи дозы ритонавир (400 mg и повече ДД) е противопоказано (вж. точка 4.3). Съвместното 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.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Жълт кантарион [CYP450 индуктор; индуктор на гликопротеин P] 300 mg ТД (прилагани съвместно с 400 mg еднократна доза вориконазол)	В независимо-публикувано проучване, Вориконазол AUC _{0-∞} ↓ 59%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Еверолимус [CYP3A4 субстрат, субстрат на гликопротеин P]	Въпреки, че не е проучено, е вероятно вориконазол значително да повлиява плазмената концентрация на еверолимус.	Съвместно прилагане на вориконазол и еверолимус не се препоръчва, тъй като вориконазол би могъл значитимо да повиши концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).
Флуконазол (200 mg ВД) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C _{max} ↑ 57% Вориконазол AUC _τ ↑ 79% Флуконазол C _{max} НО Флуконазол AUC _τ НО	Понижаване на дозата и/или честотата на вориконазол и флуконазол, което би елиминирало този ефект не е установено. Препоръчително е проследяване за вориконазол-свързани нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.
Фенитоин [CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор] 300 mg ВД 300 mg ВД (едновременно прилагане с вориконазол 400 mg ДД)*	Вориконазол C _{max} ↓ 49% Вориконазол AUC _τ ↓ 69% Фенитоин C _{max} ↑ 67% Фенитоин AUC _τ ↑ 81% Сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C _{max} 34% Вориконазол AUC _τ 39%	Съвместно 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).

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Антикоагуланти</p> <p>Варфарин (30 mg еднократна доза, прилагана едновременно с 300 mg ДД вориконазол) [CYP2C9 субстрат]</p> <p>Други перорални кумарини (напр., фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Максималното повишаване на протромбиновото време е било приблизително двукратно.</p> <p>Въпреки, че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да предизвика повишаване на протромбиновото време.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи антикоагулационни тестове, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира подходящо.</p>
<p>Бензодиазепини (напр., мидазолам, триазолам, алпразолам) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е клинично проучено, е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4 и водят до удължаване на седативния ефект.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на бензодиазепините.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Имуносупресанти [CYP3A4 субстрати]</p> <p>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 независимо публикувано проучване, сиролимус C_{max} ↑ 6,6-пъти Сиролимус $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11пъти</p> <p>Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Такролимус C_{max} ↑ 117% Такролимус AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Съвместно 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. При прекратяване приема на вориконазол, стойностите на циклоспорин трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши както е необходимо.</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. При спиране на лечението с вориконазол е необходимо внимателно проследяване на стойностите на такролимус и дозировката да бъде повишена, както е необходимо.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Опиоиди с продължително действие [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Оксикодон C_{max} ↑ 1,7 пъти Оксикодон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-пъти	Трябва да се обмисли намаляване на дозата на оксикодон и други опиоиди с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4 (напр., хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на опиоид-свързаните нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C_{max} ↑ 31% R- метадон (активен) AUC_{τ} ↑ 47% S-метадон C_{max} ↑ 65% S- метадон AUC_{τ} ↑ 103%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QT 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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Диклофенак C_{max} ↑ 114% Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Омепразол (40 mg ВД)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]	Омепразол C_{max} ↑ 116% Омепразол AUC_{τ} ↑ 280% Вориконазол C_{max} ↑ 15% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 41% 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_{τ} ↑ 61% Норетистерон C_{max} ↑ 15% Норетистерон AUC_{τ} ↑ 53% Вориконазол C_{max} ↑ 14% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 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 за съвместно прилагане
<p>Опоици с кратко 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 независимо публикувано проучване, Алфентанил AUC_{0-∞} ↑ 6 пъти</p> <p>В независимо публикувано проучване, Фентанил AUC_{0-∞} ↑ 1,34 пъти</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други опоици с кратко действие, подобни по структура на алфентанил и метаболизирани от CYP3A4 (напр., сулфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други опоидно-свързани нежелани реакции.</p>
<p>Статини (напр., ловастатин) [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>Сулфанилурейни продукти (напр., толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на сулфанилурейните продукти и причинява хипогликемия.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфанилурейните 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 да води до невротоксичност.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на винка алкалоидите.</p>
<p>Други ХИВ 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 ХИВ протеазните инхибитори и метаболизма на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от ХИВ протеазните инхибитори.</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 за съвместно прилагане
Други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр., делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и вориконазол може да инхибира метаболизма на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.	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.
Циметидин (400 mg ДД) [неспецифичен CYP450 инхибитор, повишаващ стомашното рН]	Вориконазол C _{max} ↑ 18% Вориконазол AUC _t ↑ 23%	Няма корекции на дозата
Дигоксин (0,25 mg ВД) [субстрат на гликопротеин Р]	Дигоксин C _{max} ↔ Дигоксин AUC _t ↔	Няма корекции на дозата
Индинавир (800 mg ТД) [CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Индинавир C _{max} ↔ Индинавир AUC _t ↔ Вориконазол C _{max} ↔ Вориконазол AUC _t ↔	Няма корекции на дозата
Макролидни антибиотици Еритромицин (1 g ДД) [CYP3A4 инхибитор] Азитромицин (500 mg ВД)	Вориконазол C _{max} and AUC _t ↔ Вориконазол C _{max} and AUC _t ↔ Ефектът на вориконазол, както върху еритромицин, така и върху азитромицин не е известен.	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 _t ↔	Няма корекции на дозата

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно информация за употребата на VFEND при бременни жени.

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

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

Жени в детородна 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 VFEND.

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

VFEND 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 се основава на интегрирана база данни за безопасност при повече от 2 000 лица (1 655 пациенти в терапевтични проучвания). Те представляват хетерогенна популация, включително пациенти с малигнени хематологични заболявания, инфектирани с HIV пациенти с езофагеална кандидоза или рефрактерни микотични инфекции, не-неутропенични пациенти с кандидемия или аспергилоза и здрави доброволци. Петстотин шестдесет и един пациенти (561) са били лекувани с вориконазол в продължение на повече от 12 седмици, а 136 от тях са получавали вориконазол над 6 месеца.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били зрителни нарушения, пирексия, обрив, повръщане, гадене, диария, главоболие, периферен оток и болки в областта на корема.

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, според системно-органната класификация и честота.

Честотата е представена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), 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	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Гастроентерит, грипоподобно заболяване
Редки	Псевдомембранозен колит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Панцитопения, костно-мозъчна супресия, левкопения, тромбоцитопения, анемия, пурпура
Нечести	Дисеминирана вътресъдова коагулация, агранулоцитоза, лимфаденопатия, еозинофилия
Нарушения на имунната система	
Чести	Синуит
Нечести	Анафилактоидна реакция, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	Адренална недостатъчност
Редки	Хипертиреоидизъм, хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия, хипокалиемия
Психични нарушения	
Чести	Депресия, халюцинации, тревожност
Редки	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замаяност, обърканост, тремор, възбуда, парестезии
Нечести	Мозъчен оток, атаксия, диплопия, вертиго, хипоестезия
Редки	Конвулсия, енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, естрапирамидни симптоми, периферна невропатия

Нарушения на очите	
Много чести	Зрителни нарушения (включително замъглено виждане (вж. точка 4.4), промени в цветното виждане и фотофобия)
Нечести	Папиларен едем (вж. точка 4.4), нарушения на зрителния нерв (включително неврит на зрителния нерв, вж. точка 4.4), нистагъм, склерит, блефарит
Редки	Атрофия на зрителния нерв, кръвоизлив на ретината, движение на очната ябълка, мътнини на роговицата
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки	Намаление на слуха, шум в ушите
Сърдечни нарушения	
Много чести	Периферен едем
Нечести	Камерно мъждене, камерна аритмия, синкоп, надкамерна аритмия, надкамерна тахикардия, тахикардия, брадикардия
Редки	<i>Torsades de pointes</i> , камерна тахикардия, пълен атриовентрикуларен блок, бедрен блок, нодален ритъм
Съдови нарушения	
Чести	Тромбофлебит, хипотония, флебит
Редки	Лимфангит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Остър респираторен дистрес-синдром, белодробен оток, респираторен дистрес-синдром, болка в гърдите
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Болка в областта на корема, гадене, повръщане, диария
Нечести	Панкреатит, перитонит, дуоденит, гингивит, глосит, оток на езика, диспепсия, запек
Редки	Промяна на вкуса
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Жълтеница, холестатична жълтеница
Нечести	Чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза
Редки	Чернодробна кома

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив
Чести	Ексфолиативен дерматит, оток на лицето, реакция на фототоксичност, макулопапулозен обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, хейлит, пруритус, алоpecia, еритем
Нечести	Синдром на Stevens-Johnson, ангионевротичен оток, алергичен дерматит, уртикария, лекарствена свръхчувствителност, псориазис
Редки	Токсична епидермална некролиза, <i>erythema multiforme</i> , дискоиден лупус еритематодес, псевдопорфирия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Болка в гърба
Нечести	Артрит
Редки	Хипертония
С неизвестна честота	Периостит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия
Нечести	Протеинурия, нефрит
Редки	Бъбречна тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия
Чести	Реакция/възпаление на мястото на инжектиране, студени тръпки, астения
Изследвания	
Чести	Повишени показатели при чернодробни функционални тестове (включително AST, ALT, алкална фосфатаза, GGT, LDH, билирубин), повишен креатинин в кръвта
Нечести	Удължен QTc-интервал в ЕКГ, повишена урея в кръвта, повишен холестерол в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Зрителни нарушения

При клинични проучвания зрителните нарушения, свързани с лечение с вориконазол са много чести. При тези клинични проучвания, краткосрочни, както и дългосрочни, приблизително 30% от лицата са получили променени/засилени зрителни възприятия, замъглено виждане, промени в цветното виждане или фотофобия. Зрителните нарушения 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 нарушения по принцип са били леки, рядко са водили до прекратяване на лечението и не са били свързани с дълготрайни последствия. Зрителните нарушения 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.

Дерматологични реакции

Дерматологичните реакции са били 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 рядко са развивали сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и *erythema multiforme* по време на лечение с VFEND.

Ако пациентите развият обрив, те трябва да бъдат често проследявани и VFEND да бъде спряно, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност, особено при дълготрайно лечение (вж. точка 4.4).

Чернодробни функционални показатели

Общата честота на клинично значимите отклонения в трансaminaзите в програмата за клинично проучване на вориконазол е 13,4% (200/1 493) от лицата, лекувани с вориконазол. Отклоненията в чернодробните функционални показатели са претърпели обратно развитие както или по време на лечението без адаптиране на дозата, така и след адаптиране на дозата, включително и спиране на лечението.

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

Педиатрична популация

Безопасността на вориконазол е изследвана при 285 деца на възраст от 2 до < 12 години, които са лекувани с вориконазол във фармакокинетични проучвания (127 педиатрични пациента) и в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*) (158 педиатрични пациента). Профилът на нежеланите реакции при тези 285 педиатрични пациента е бил сходен с този при възрастни. Постмаркетинговите данни предполагат, че може да има повече прояви на кожни реакции (особено еритем) при педиатричната популация в сравнение с при възрастни. При 22 пациента на възраст под 2 години, които са получавали вориконазол в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*), 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 папилоедем (1). Има постмаркетингови съобщения за панкреатит при педиатрични пациенти.

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 В случай на предозиране хемодиализата може да помогне за отстраняване на вориконазол 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 Р-450-медирано 14 алфа-ланостерол деметилиране, основна стъпка при ергостероловия биосинтез при гъбите. Акумулирането на 14 алфа-метилстероли корелира с последващата загуба на ергостерол в гъбичната клетъчна мембрана и може да бъде отговорно за противогъбичната активност на вориконазол. Установено е, че вориконазол е по-селективен към гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото към различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайниците.

Фармакокинетични-фармакодинамични взаимодействия

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

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.

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 (с частичен или пълен отговор, вж. по-долу при Клиничен опит) 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 (с често частичен или 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.*, *Histoplasma capsulatum*, като при повече от случаите е наблюдавано инхибиране при концентрации на вориконазол в границите от 0,05 до 2 µg/ml.

Беше демонстрирана *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	
Други <i>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*. Този понижен отговор обаче не корелира с повишените МИК.

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.* В рандомизирано, многоцентрово открито проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици, е установено, че първичното лечение на острата инвазивна аспергилоза с вориконазол е ефикасно и свързано с по-добра преживяемост спрямо конвенционалното лечение с амфотерицин В. 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 седем дни. След това може да се премине на лечение с перорална форма в доза от 200 mg на 12 часа. Средната продължителност на лечението с интравенозен вориконазол е била 10 дни (диапазон от 2-85 дена). След лечение с интравенозен вориконазол, средната продължителност на лечението с перорален вориконазол е била 76 дена (диапазон от 2-232 дена).

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

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

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

Кандидемия при пациенти без неутропения

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

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

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

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

Сериозни рефрактерни *Candida* инфекции

Проучването включва 55 пациенти със сериозни рефрактерни системни *Candida* инфекции (включително кандидемия, дисеминирана и други инвазивни кандидози), при които предходно антимикотично лечение, по-специално с флуконазол, е било неефективно. Успешен терапевтичен отговор е наблюдаван при 24 пациенти (при 15 – пълен, а при 9 – частичен). При флуконазол-резистентни щамове, 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 двама 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.

Продължителност на лечението

В клинични проучвания 561 пациенти са лекувани с вориконазол за повече от 12 седмици, като 136 пациенти са получавали вориконазол над 6 месеца.

Педиатрична популация

Лечение с вориконазол е провеждано при 61 педиатрични пациенти на възраст от 9 месеца до 15 години с доказана или вероятна инвазивна микотична инфекция. Тази популация включва 34 пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 20 пациенти на възраст 12-15 години.

При мнозинството от тях (57/61) предшестващите антимикотични лечения са били неуспешни. Терапевтичните проучвания включват 5 пациенти на възраст 12-15 години, останалите пациенти са получили вориконазол в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*). Подлежащите заболявания при тези пациенти са били злокачествени хематологични заболявания и апластична анемия (27 пациенти) и хронична грануломатоза (14 пациенти). Най-честата лекувана микотична инфекция е била аспергилоза (43/61; 70%).

Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QT-интервала

Едно плацебо-контролирано, рандомизирано кръстосано проучване с единична доза е проведено с цел оценка на ефекта върху QT 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 i.v. Перорална поддържаща доза от 300 mg (или 150 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 4 mg/kg i.v. Ако се приложат препоръчаните интравенозни или перорални натоварващи дози в рамките на първите 24 часа от приложението се достигат плазмени концентрации, близки до стационарните. Без приложение на натоварваща доза натрупването се осъществява чрез многократно приложение два пъти дневно, при което стационарните плазмени концентрации на вориконазол за повечето лица се достигат към 6-ия ден.

Абсорбция

След перорално приложение вориконазол се абсорбира почти напълно, като максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1-2 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на вориконазол след перорално приложение се изчислява на 96%. При многократно приложение на вориконазол едновременно с богата на мазнини храна 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 с милосърдна цел (*compassionate use programs*), 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 черна раса, честотата на лошите

метаболизатори е 3-5%. Проучвания, проведени при здрави индивиди от бялата раса и Япония сочат, че лошите метаболизатори показват средно 4 пъти по-висока експозиция (AUC_t) на вориконазол, отколкото съответните им хомозиготни екстензивни метаболизатори. Лица, които са хетерозиготни екстензивни метаболизатори, показват средно 2 пъти по-висока експозиция на вориконазол, отколкото техните хомозиготни екстензивни метаболизатори.

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

Елиминиране

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

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

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

Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Пол

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

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

Пациенти в старческа възраст

В едно проучване с 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 данни, получени от 112 имунокомпрометирани педиатрични пациента на възраст от 2 до < 12 години и от 26 имунокомпрометирани пациенти в юношеска възраст от 12 до < 17 години. При 3 педиатрични фармакокинетични проучвания са оценени многократно интравенозни дози от 3, 4, 6, 7 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократно перорални дози (като е прилаган праха за перорална суспензия) от 4 mg/kg, 6 mg/kg и 200 mg два пъти дневно. Натовазващите интравенозни дози от 6 mg/kg i.v. два пъти дневно през първия ден, последвани

от 4 mg/kg интравенозна доза два пъти дневно и 300 mg перорални таблетки два пъти дневно са били оценени при едно фармакокинетично проучване при юноши. По-голяма вариабилност между пациентите е наблюдавана при педиатрични пациенти, в сравнение с възрастни.

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

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

Експозициите на вориконазол при болшинството от пациентите в юношеска възраст са били сравними с тези при възрастни, получаващи същите дозировки. Въпреки това, при някои млади юноши, с тегло по-ниско от това при възрастни, се наблюдава по-малка експозиция. Възможно е метаболизирането на вориконазол при тези индивиди да е по-сходно до това при деца, отколкото при 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

В едно проучване с еднократна перорална доза (200 mg) при лица с нормална бъбречна функция и леко (креатининов клирънс 41-60 ml/min) до тежко (креатининов клирънс < 20 ml/min) бъбречно увреждане, фармакокинетиката на вориконазол не е била значимо повлияна от бъбречното увреждане. Свързването на вориконазол с плазмените протеини е било сходно при лица с различни степени на бъбречно увреждане. Вж. препоръките за дозиране и проследяване, изложени в 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 дистокия 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. Прилагането на вориконазол не е довело до увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове при експозиции, подобни на тези, получени при хора при терапевтични дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Прежелатинирано нишесте
Кроскармелоза натрий
Повидон
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Глицеролов триацетат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от HDPE, съдържащи 2, 30 или 100 филмирани таблетки.
PVC/Алуминиеви блистери в картонени кутии с 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/212/001-012

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

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002

Дата на последно подновяване: 21 февруари 2012

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>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg вориконазол (*voriconazole*).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 253,675 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бяла до белезникава, с формата на капсула таблетка, с вдлъбнато релефно означение “Pfizer” върху едната страна и “VOR200” върху другата страна.

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.*

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

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).

VFEND се предлага и като филмирани таблетки от 50 mg, 200 mg прах за инфузионен разтвор и 40 mg/ml прах за перорална суспензия.

Възрастни и подгрупа юноши (12 до 14 години и ≥ 50 kg; 15 до 17 години независимо от телесното тегло) Лечението трябва да бъде започнато с определената натоварваща доза интравенозен или перорален VFEND, 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	Перорално	
		Пациенти с телесно тегло 40 kg или повече	Пациенти с телесно тегло под 40 kg*
Натоварваща схема на прилагане (първите 24 часа)	6 mg/kg на всеки 12 часа	400 mg на всеки 12 часа	200 mg на всеки 12 часа
Поддържаща доза (след първите 24 часа)	4 mg/kg два пъти дневно	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

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

Адаптиране на дозата

При недостатъчен клиничен отговор на пациентите поддържащата доза може да бъде увеличена до 300 mg два пъти дневно за перорално приложение. При пациенти с телесно тегло под 40 kg пероралната доза може да бъде увеличена до 150 mg два пъти дневно.

При неспособност на пациента да понесе лечение с такива високи дози пероралната доза се намалява стъпаловидно с 50 mg до поддържащата доза от 200 mg два пъти дневно (или 100 mg два пъти дневно при пациенти с телесно тегло под 40 kg).

Фенитоин може да бъде приложен едновременно с вориконазол, ако поддържащата перорална доза вориконазол се увеличи от 200 mg на 400 mg два пъти дневно, а при пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg, поддържащата доза се повиши от 100 mg на 200 mg два пъти дневно, вж. точки 4.4 и 4.5.

Ако е възможно, комбинацията на вориконазол с рифабутин трябва да се избягва. Ако комбинацията обаче е крайно необходима, поддържащата доза на вориконазол може да се увеличи от 200 mg на 350 mg два пъти дневно, а при пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg, поддържащата доза се повиши от 100 mg на 200 mg перорално 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 еднократно дневно. Когато се спре лечението с вориконазол, първоначалната доза на ефавиренц трябва да се възстанови (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

Препоръчителният режим на дозиране е следния:

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

Забележка: Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 112 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 26 имунокомпрометирани юноши на възраст от 12 до < 17 години.

Препоръчително е терапията да започне с интравенозно приложение, а пероралното приложение трябва да се обсъди само след значимо клинично подобрение. Трябва да се има

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

Тези препоръки за перорално дозиране при деца са базирани на проучвания, при които VFEND е прилаган като прах за перорална суспензия. Биеквивалентността между праха за перорална суспензия и таблетките не е изследвана в педиатрична популация. Предвид предполагаемото ограничено време на преминаване през стомашно-чревния тракт при деца, абсорбцията на таблетките може да бъде различна при педиатрични в сравнение с възрастни пациенти. Ето защо се препоръчва употребата на перорална суспензия при деца на възраст от 2- < 12 години.

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).

Адаптиране на дозата

В случай, че терапевтичният отговор на пациента е неадекватен, дозата може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg (или със стъпки от 50 mg, ако първоначално е приложена максималната перорална доза от 350 mg). Ако пациентите не могат да понесат лечението, редуцирайте дозата със стъпки от 1 mg/kg (или със стъпки от 50 mg, ако първоначално е приложена максималната перорална доза от 350 mg).

Продължителност на лечението

Лечението трябва да е колкото е възможно по-кратко в зависимост от клиничния и микологичен отговор на пациентите (вж. точка 4.4).

При дългосрочно лечение с продължителност повече от 6 месеца, трябва да се оцени внимателно съотношението полза/риск. (вж. точки 4.4 и 5.1). Фармакодинамични свойства (Продължителност на лечението).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на перорално приложения вориконазол не се повлиява при бъбречно увреждане. Следователно при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане не е необходимо адаптиране на пероралната доза (вж. точка 5.2).

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min. Четиричасовият хемодиализен сеанс не отстранява достатъчно количество вориконазол, за да се налага адаптиране на дозата.

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).

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

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

VFEND се свързва с повишения 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 чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно проследявани за прояви на лекарствена токсичност (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на VFEND 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

VFEND филмирани таблетки трябва да се приемат поне един час преди или един час след хранене.

4.3 Противопоказания

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

Едновременно приложение с CYP3A4 субстрати на терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или хинидин, тъй като повишените 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 с висока доза ефавиренц (400 mg и повече веднъж дневно), защото при тази доза ефавиренц значитимо понижава плазмените концентрации на вориконазол при здрави индивиди (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 значително 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 CYP3A4 субстрати, тъй като повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до ерготизъм (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със сиролимус е противопоказано, тъй като съществува вероятност вориконазол да повиши значително 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 VFEND на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също точка 4.8).

Сърдечно-съдови

Вориконазол се свързва с удължаване на QT-интервала. Има редки случаи на *torsades de pointes* при пациенти, приемащи вориконазол, с рискови фактори, които може да са причина за тях, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващи лекарствени продукти. Вориконазол трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с потенциално проаритмични състояния като:

- Вродено или придобито удължаване на QT-интервала
 - Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
 - Синусова брадикардия
 - Съществуващи симптоматични аритмии
 - Съпътстващо лечение, за което се знае, че удължава QT-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 QT-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).

Чернодробна токсичност

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

Проследяване на чернодробната функция

Пациентите, които получават VFEND, 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 VFEND и най-малко веднъж седмично през първия месец от лечението. Лечението трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност, но ако 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, VFEND 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.

Зрителни нежелани реакции

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

Бъбречни нежелани реакции

При тежко болни пациенти, провеждащи лечение с VFEND, 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.

Дерматологични нежелани реакции

Рядко по време на лечение с VFEND пациенти са развили ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson. При развитие на обрив пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, а при прогресиране на лезиите VFEND трябва да бъде спряно.

Освен това VFEND се свързва с фототоксичност и псевдопорфирия. Препоръчва се пациентите да избягват интензивно или продължително излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с VFEND и да вземат мерки като защитно облекло и слънцезащитни продукти, когато е подходящо.

Дългосрочна терапия

Следните тежки нежелани лекарствени реакции се съобщават във връзка с дългосрочна терапия с VFEND и следователно лекарите трябва да имат предвид необходимостта от ограничаване експозицията на VFEND (вж. точки 4.2 и 5.1): при пациенти с фототоксичност и допълнителни рискови фактори, включително имunosупресия, има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином. В случай на поява на фототоксична реакция, трябва да се потърси мултидисциплинарен съвет и пациентът да се консултира с дерматолог. Трябва да се обмисли прекратяване на приема на VFEND.

При пациенти с трансплантации се съобщава за неинфекциозен периостит с повишени стойности на флуорид и алкална фосфатаза. Ако при пациентът се появи костна болка и се установят радиологични находки, сходни с периостит, трябва да се обмисли прекратяване на VFEND, след мултидисциплинарно обсъждане.

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

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

Рифабутин (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 приложение на вориконазол и ниски дози ритонавир (100 mg два пъти дневно) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдава употребата на вориконазол (вж. точки 4.5 и 4.3).

Еверолимус (субстрат на CYP3A4, субстрат на гликопротеин P)

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

Метадон (CYP3A4 субстрат)

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

Краткодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се обмисли намаляване на дозата на алфентанил, фентанил и други краткодействащи опиати със сходна на алфентанил структура, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. суфентанил), когато се прилагат едновременно с вориконазол (вж. точка 4.5). Тъй като полуживотът на алфентанил е четирикратно 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, метаболизирани 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).

VFEND таблетки съдържат лактоза и не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вориконазол се метаболизира от и инхибира активността на цитохром P450 изоензимите CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Инхибитори или индуктори на тези изоензими могат съответно да повишат или понижат плазмените концентрации на вориконазол и има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани от тези CYP450 изоензими.

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 QT интервала. Съвместно прилагане е противопоказано и в случаите, когато вориконазол може да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани от CYP3A4 изоензимите (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 геометричното средно отношение в рамките на (\leftrightarrow), под (\downarrow) или над (\uparrow) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двустранно взаимодействие. AUC_{τ} , AUC_t и $AUC_{0-\infty}$ представляват площта под кривата в един дозов интервал от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

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

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно 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 плазмената концентрация на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Ефавиренц (нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат]</p> <p>Висока доза (400 mg ВД)*</p> <p>Ниска доза (300 mg ВД, прилагани съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Ефавиренц C_{max} ↑ 38% Ефавиренц AUC_τ ↑ 44% Вориконазол C_{max} ↓ 61% Вориконазол AUC_τ ↓ 77%</p> <p>В сравнение с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц C_{max} ↔ Ефавиренц AUC_τ ↑ 17%</p> <p>В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 23% Вориконазол AUC_τ ↓ 7%</p>	<p>Прилагане на стандартни дози вориконазол със стандартни дози ефавиренц (400 mg ВД или по-високи) са противопоказани (вж. точка 4.3).</p> <p>Вориконазол може да бъде прилаган съвместно 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).</p>
<p>Ерго алкалоиди (напр., ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е проучено е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на ерго-алкалоидите и да водят до ерготизъм.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3)</p>
<p>Рифабутин [моцнен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 350 mg ДД)*</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Вориконазол C_{max} ↓ 69% Вориконазол AUC_τ ↓ 78%</p> <p>Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↓ 4% Вориконазол AUC_τ ↓ 32%</p> <p>Рифабутин C_{max} ↑ 195% Рифабутин AUC_τ ↑ 331% Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 104% Вориконазол AUC_τ ↑ 87%</p>	<p>Съвместно прилагане на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва освен ако ползата не превъзхожда риска.</p> <p>Поддържащата доза на вориконазол може да бъде 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>Внимателното проследяване на кръвните показатели и нежеланите реакции към рифабутин (напр. увеит) са препоръчителни при едновременно прилагане на рифабутин с вориконазол.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Рифампицин (600 mg ВД) [моцнен CYP450 индуктор]	Вориконазол C _{max} ↓ 93% Вориконазол AUC _τ ↓ 96%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Ритонавир (протеазен инхибитор) [моцнен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Висока доза (400 mg ДД) Ниска доза (100 mg ДД)*	Ритонавир C _{max} и AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} ↓ 66% Вориконазол AUC _τ ↓ 82% Ритонавир C _{max} ↓ 25% Ритонавир AUC _τ ↓ 13% Вориконазол C _{max} ↓ 24% Вориконазол AUC _τ ↓ 39%	Едновременно приложение на вориконазол и високи дозы ритонавир (400 mg и повече ДД) е противопоказано (вж. точка 4.3). 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.
Жълт кантарион [CYP450 индуктор; индуктор на гликопротеин P] 300 mg ТД (прилагани съвместно с 400 mg еднократна доза вориконазол)	В независимо-публикувано проучване, Вориконазол AUC _{0-∞} ↓ 59%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Еверолимус [CYP3A4 субстрат, субстрат на гликопротеин P]	Въпреки, че не е проучено, е вероятно вориконазол значително да повлиява плазмената концентрация на еверолимус.	Съвместно прилагане на вориконазол и еверолимус не се препоръчва, тъй като вориконазол би могъл значимо да повиши концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).
Флуконазол (200 mg ВД) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C _{max} ↑ 57% Вориконазол AUC _τ ↑ 79% Флуконазол C _{max} НО Флуконазол AUC _τ НО	Понижаването на дозата и/или честотата на вориконазол и флуконазол, което би елиминирало този ефект не е установено. Препоръчително е проследяване за вориконазол-свързани нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Фенитоин [CYP2C9 субстрати мощен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (едновременно прилагане с ворионазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Ворионазол C_{max} ↓ 49% Ворионазол AUC_τ ↓ 69%</p> <p>Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC_τ ↑ 81% Сравнение с ворионазол 200 mg ДД, Ворионазол C_{max} 34% Ворионазол AUC_τ 39%</p>	<p>Едновременно прилагане на ворионазол и фенитоин трябва да се избягва, освен ако ползата не превъзхожда риска. Препоръчва се внимателно проследяване на плазмените нива на фенитоин.</p> <p>Фенитоин може да се прилага едновременно с ворионазол, ако поддържащата доза на ворионазол 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).</p>
<p>Антикоагуланти</p> <p>Варфарин (30 mg еднократна доза, прилагана едновременно с 300 mg ДД ворионазол) [CYP2C9 субстрат]</p> <p>Други перорални кумарини (напр., фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Максималното повишаване на протромбиновото време е било приблизително двукратно.</p> <p>Въпреки, че не е проучено, ворионазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да предизвика повишаване на протромбиновото време.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи антикоагулационни тестове, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира подходящо.</p>
<p>Бензодиазепини (напр., мидазолам, триазолам, алпразолам) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е клинично проучено, е вероятно ворионазол да повиши плазмените концентрации на бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4 и водят до удължаване на седативния ефект.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на бензодиазепините.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Имуносупресанти [CYP3A4 субстрати]</p> <p>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 независимо публикувано проучване, сиролимус C_{max} ↑ 6,6-пъти Сиролимус $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11пъти</p> <p>Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Такролимус C_{max} ↑ 117% Такролимус AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Съвместно 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 проследят нивата на циклоспорин. Повишените стойности на циклоспорин са свързани с нефротоксичност. При прекратяване приема на вориконазол, стойностите на циклоспорин трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши както е необходимо.</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. При спиране на лечението с вориконазол е необходимо внимателно проследяване на стойностите на такролимус и дозировката да бъде повишена, както е необходимо.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Опоици с продължително действие [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg единична доза)	В независимо-публикувано проучване, Оксикодон C_{max} ↑ 1,7 пъти Оксикодон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 пъти	Трябва да се обмисли намаляване на дозата на оксикодон и други опоици с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4 (напр., хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на опоид- свързаните нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C_{max} ↑ 31% R- метадон (активен) AUC_{τ} ↑ 47% S-метадон C_{max} ↑ 65% S- метадон AUC_{τ} ↑ 103%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QT 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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Диклофенак C_{max} ↑ 114% Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Омепразол (40 mg ВД)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]	Омепразол C_{max} ↑ 116% Омепразол AUC_{τ} ↑ 280% Вориконазол C_{max} ↑ 15% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 41% 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 доза от 40 mg или повече, се препоръчва дозата на омепразол да бъде намалена наполовина.
Перорални контрацептиви* [CYP3A4 субстрат; CYP2C19 инхибитор] Норетистерон/етинилестрадио л (1 mg/0,035 mg ВД)	Етинилестрадиол C_{max} ↑ 36% Етинилестрадиол AUC_{τ} ↑ 61% Норетистерон C_{max} ↑ 15% Норетистерон AUC_{τ} ↑ 53% Вориконазол C_{max} ↑ 14% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 46%	Препоръчва се проследяване за нежелани лекарствени реакции, свързани с перорални контрацептиви, в допълнение към тези на вориконазол.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Опоици с кратко 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 независимо публикувано проучване, Алфентанил AUC_{0-∞} ↑ 6 пъти</p> <p>В независимо публикувано проучване, Фентанил AUC_{0-∞} ↑ 1,34 пъти</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други опоици с кратко действие, подобни по структура на алфентанил и метаболитирани от CYP3A4 (напр., сулфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други опоидно-свързани нежелани реакции.</p>
<p>Статини (напр., ловастатин) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е клинично проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на статините, които се метаболитират от CYP3A4 и може да доведе до рабдомиолиза.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на статините.</p>
<p>Сулфанилурейни продукти (напр., толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на сулфанилурейните продукти и причинява хипогликемия.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфанилурейните 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 да води до невротоксичност.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на винка алкалоидите.</p>
<p>Други ХИВ 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 ХИВ протеазните инхибитори и метаболизма на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от ХИВ протеазните инхибитори.</p>	<p>Може да се наложи внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност може да е необходима корекция на дозата.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр., делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучванията показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и вориконазол може да инхибира метаболизма на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.	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.
Циметидин (400 mg ДД) [неспецифичен CYP450 инхибитор, повишаващ 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} and AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} and AUC _τ ↔ Ефектът на вориконазол, както върху еритромицин, така и върху азитромицин не е известен.	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 информация за употребата на VFEND при бременни жени.

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

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

Жени в детородна 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 VFEND.

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

VFEND 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 се основава на интегрирана база данни за безопасност при повече от 2 000 лица (1 655 пациенти в терапевтични проучвания). Те представляват хетерогенна популация, включително пациенти с малигнени хематологични заболявания, инфектирани с HIV пациенти с езофагеална кандидоза или рефрактерни микотични инфекции, не-неутропенични пациенти с кандидемия или аспергилоза и здрави доброволци. Петстотин шестдесет и един (561) пациенти са били лекувани с вориконазол в продължение на повече от 12 седмици, а 136 от тях са получавали вориконазол над 6 месеца.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били зрителни нарушения, пирексия, обрив, повръщане, гадене, диария, главоболие, периферен оток и болки в областта на корема.

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, според системно-органната класификация и честота.

Честотата е представена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), 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	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Гастроентерит, грипоподобно заболяване
Редки	Псевдомембранозен колит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Панцитопения, костно-мозъчна супресия, левкопения, тромбоцитопения, анемия, пурпура
Нечести	Дисеминирана вътресъдова коагулация, агранулоцитоза, лимфаденопатия, еозинофилия
Нарушения на имунната система	
Чести	Синуит
Нечести	Анафилактоидна реакция, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	Адренална недостатъчност
Редки	Хипертиреоидизъм, хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия, хипокалиемия
Психични нарушения	
Чести	Депресия, халюцинации, тревожност
Редки	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замаяност, обърканост, тремор, възбуда, парестезии
Нечести	Мозъчен оток, атаксия, диплопия, вертиго, хипоестезия
Редки	Конвулсия, енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, естрапирамидни симптоми, периферна невропатия

Нарушения на очите	
Много чести	Зрителни нарушения (включително замъглено виждане (вж. точка 4.4), промени в цветното виждане и фотофобия)
Нечести	Папиларен едем (вж. точка 4.4), нарушения на зрителния нерв (включително неврит на зрителния нерв, вж. точка 4.4), нистагъм, склерит, блефарит
Редки	Атрофия на зрителния нерв, кръвоизлив на ретината, движение на очната ябълка, мътнини на роговицата
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки	Намаление на слуха, шум в ушите
Сърдечни нарушения	
Много чести	Периферен едем
Нечести	Камерно мъждене, камерна аритмия, синкоп, надкамерна аритмия, надкамерна тахикардия, тахикардия, брадикардия
Редки	<i>Torsades de pointes</i> , камерна тахикардия, пълен атриовентрикуларен блок, бедрен блок, нодален ритъм
Съдови нарушения	
Чести	Тромбофлебит, хипотония, флебит
Редки	Лимфангит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Остър респираторен дистрес-синдром, белодробен оток, респираторен дистрес-синдром, болка в гърдите
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Болка в областта на корема, гадене, повръщане, диария
Нечести	Панкреатит, перитонит, дуоденит, гингивит, глосит, оток на езика, диспепсия, запек
Редки	Промяна на вкуса
Хепато-билиарни нарушения	
Чести	Жълтеница, холестатична жълтеница
Нечести	Чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза
Редки	Чернодробна кома

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив
Чести	Ексфолиативен дерматит, оток на лицето, реакция на фототоксичност, макулопапулозен обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, хейлит, пруритус, алопеция, еритем
Нечести	Синдром на Stevens-Johnson, ангионевротичен оток, алергичен дерматит, уртикария, лекарствена свръхчувствителност, псориазис
Редки	Токсична епидермална некролиза, <i>erythema multiforme</i> , дискоиден лупус еритематодес, псевдопорфирия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Болка в гърба
Нечести	Артрит
Редки	Хипертония
С неизвестна честота	Периостит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия
Нечести	Протеинурия, нефрит
Редки	Бъбречна тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия
Чести	Реакция/възпаление на мястото на инжектиране, студени тръпки, астения
Изследвания	
Чести	Повишени показатели при чернодробни функционални тестове (включително AST, ALT, алкална фосфатаза, GGT, LDH, билирубин), повишен креатинин в кръвта
Нечести	Удължен QTc-интервал в ЕКГ, повишена урея в кръвта, повишен холестерол в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Зрителни нарушения

При клинични проучвания зрителните нарушения, свързани с лечение с вориконазол са много чести. При тези клинични проучвания, краткосрочни, както и дългосрочни, приблизително 30% от лицата са получили променени/засилени зрителни възприятия, замъглено виждане, промени в цветното виждане или фотофобия. Зрителните нарушения 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 нарушения по принцип са били леки, рядко са водили до прекратяване на лечението и не са били свързани с дълготрайни последствия. Зрителните нарушения 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.

Дерматологични реакции

Дерматологичните реакции са били 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 рядко са развивали сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и *erythema multiforme* по време на лечение с VFEND.

Ако пациентите развият обрив, те трябва да бъдат често проследявани и VFEND да бъде спряно, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност, особено при дълготрайно лечение (вж. точка 4.4).

Чернодробни функционални показатели

Общата честота на клинично значимите отклонения в трансaminaзите в програмата за клинично проучване на вориконазол е 13,4% (200/1 493) от лицата, лекувани с вориконазол. Отклоненията в чернодробните функционални показатели са претърпели обратно развитие както или по време на лечението без адаптиране на дозата, така и след адаптиране на дозата, включително и спиране на лечението.

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

Педиатрична популация

Безопасността на вориконазол е изследвана при 285 деца на възраст от 2 до < 12 години, които са лекувани с вориконазол във фармакокинетични проучвания (127 педиатрични пациента) и в програми с милосърдна цел (compassionate use programs) (158 педиатрични пациента). Профилът на нежеланите реакции при тези 285 педиатрични пациента е бил сходен с този при възрастни. Постмаркетинговите данни предполагат, че може да има повече прояви на кожни реакции (особено еритем) при педиатричната популация в сравнение с при възрастни. При 22 пациента на възраст под 2 години, които са получавали вориконазол в програми с милосърдна цел (compassionate use programs), 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 папилоедем (1). Има постмаркетингови съобщения за панкреатит при педиатрични пациенти.

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. В случай на предозиране хемодиализата може да помогне за отстраняване на вориконазол 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 Р-450-медирано 14 алфа-ланостерол деметилиране, основна стъпка при ергостероловия биосинтез при гъбите. Акумулирането на 14 алфа-метилстероли корелира с последващата загуба на ергостерол в гъбичната клетъчна мембрана и може да бъде отговорно за противогъбичната активност на вориконазол. Установено е, че вориконазол е по-селективен към гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото към различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайниците.

Фармакокинетични-фармакодинамични взаимодействия

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

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.

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 (с частичен или пълен отговор, вж. по-долу при Клиничен опит) 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 (с често частичен или пълен отговор) са били 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. beigelii*.

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

Беше демонстрирана *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	
Други <i>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*. Този понижен отговор обаче не корелира с повишените МИК.

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 аспергилоза с лоша прогноза

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

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

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

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

Кандидемия при пациенти без неутропения.

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

При вторичния анализ, при който са използвани оценките на DRC в крайния срок, позволяващ оценка на резултатите (в края на лечението или 2, 6 или 12 седмици след края на лечението) вориконазол и терапевтичния режим, включващ амфотерицин В, последван от флуконазол, са показали терапевтичен успех при съответно 65% и 71% от пациентите. Оценката на изследователя за успешен резултат във всеки от тези срокове е показана в следващата таблица.

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

Сериозни рефрактерни *Candida* инфекции

Проучването включва 55 пациенти със сериозни рефрактерни системни *Candida* инфекции (включително кандидемия, дисеминирана и други инвазивни кандидози), при които предходно антимикотично лечение, по-специално с флуконазол, е било неефективно. Успешен терапевтичен отговор е наблюдаван при 24 пациенти (при 15 – пълен, а при 9 – частичен). При флуконазол-резистентни щамове, 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 двама 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.

Продължителност на лечението

В клинични проучвания 561 пациенти са лекувани с вориконазол за повече от 12 седмици, като 136 пациенти са получавали вориконазол над 6 месеца.

Педиатрична популация

Лечение с вориконазол е провеждано при 61 педиатрични пациенти на възраст от 9 месеца до 15 години с доказана или вероятна инвазивна микотична инфекция. Тази популация включва 34 пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 20 пациенти на възраст 12-15 години.

При мнозинството от тях (57/61) предшестващите антимикотични лечения са били неуспешни. Терапевтичните проучвания включват 5 пациенти на възраст 12-15 години, останалите пациенти са получили вориконазол в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*). Подлежащите заболявания при тези пациенти са били злокачествени хематологични заболявания и апластична анемия (27 пациенти) и хронична грануломатоза (14 пациенти). Най-честата лекувана микотична инфекция е била аспергилоза (43/61; 70%).

Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QT-интервала

Едно плацебо-контролирано, рандомизирано кръстосано проучване с единична доза е проведено с цел оценка на ефекта върху QT 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 i.v. Перорална поддържаща доза от 300 mg (или 150 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 4 mg/kg i.v. Ако се приложат препоръчаните интравенозни или перорални натоварващи дози в рамките на първите 24 часа от приложението се достигат плазмени концентрации, близки до стационарните. Без приложение на натоварваща доза натрупването се осъществява чрез многократно приложение два пъти дневно, при което стационарните плазмени концентрации на вориконазол за повечето лица се достигат към 6-ия ден.

Абсорбция

След перорално приложение вориконазол се абсорбира почти напълно, като максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достига 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 с милосърдна цел (*compassionate use programs*), са показали установими концентрации от вориконазол при всички пациенти.

Биотрансформация

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

Различията във фармакокинетиката на вориконазол между отделните индивиди са големи.

In vivo проучвания показват, че CYP2C19 участва значимо в метаболизма на вориконазол. Този ензим проявява генетичен полиморфизъм. Например, очакванията са, че 15-20% от азиатското население са лоши метаболизатори. При бялата и черната раса честотата на лошите

метаболизатори е 3-5%. Проучвания, проведени при здрави индивиди от бялата раса и Япония сочат, че лошите метаболизатори показват средно 4 пъти по-висока експозиция (AUC_t) на вориконазол, отколкото съответните им хомозиготни екстензивни метаболизатори. Лица, които са хетерозиготни екстензивни метаболизатори, показват средно 2 пъти по-висока експозиция на вориконазол, отколкото техните хомозиготни екстензивни метаболизатори.

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

Елиминиране

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

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

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

Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Пол

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

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

Пациенти в старческа възраст

В едно проучване с 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 данни, получени от 112 имунокомпрометирани педиатрични пациента на възраст от 2 до < 12 години и от 26 имунокомпрометирани пациенти в юношеска възраст от 12 до < 17 години. При 3 педиатрични фармакокинетични проучвания са оценени многократно интравенозни дози от 3, 4, 6, 7 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократно перорални дози (като е прилаган праха за перорална суспензия) от 4 mg/kg, 6 mg/kg и 200 mg два пъти дневно. Натовазващите интравенозни дози от 6 mg/kg i.v. два пъти дневно през първия ден,

последвани от 4 mg/kg интравенозна доза два пъти дневно и 300 mg перорални таблетки два пъти дневно са били оценени при едно фармакокинетично проучване при юноши. По-голяма вариабилност между пациентите е наблюдавана при педиатрични пациенти, в сравнение с възрастни.

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

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

Експозициите на вориконазол при болшинството от пациентите в юношеска възраст са били сравними с тези при възрастни, получаващи същите дозировки. Въпреки това, при някои млади юноши, с тегло по-ниско от това при възрастни, се наблюдава по-малка експозиция. Възможно е метаболизирането на вориконазол при тези индивиди да е по-сходно до това при деца, отколкото при 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

В едно проучване с еднократна перорална доза (200 mg) при лица с нормална бъбречна функция и леко (креатининов клирънс 41-60 ml/min) до тежко (креатининов клирънс < 20 ml/min) бъбречно увреждане, фармакокинетиката на вориконазол не е била значимо повлияна от бъбречното увреждане. Свързването на вориконазол с плазмените протеини е било сходно при лица с различни степени на бъбречно увреждане. Вж. препоръките за дозиране и проследяване, изложени в 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. препоръките за дозиране и проследяване, изложени в точки 4.2 и 4.4.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания върху токсичността при многократно приложение на вориконазол показват, че черният дроб е прицелният орган. Подобно на други антимикотични средства хепатотоксичност е наблюдавана при плазмени експозиции, сходни с тези, получени в терапевтични дози при човека. При плъхове, мишки и кучета вориконазол е причинил и

минимални промени в надбъбречните жлези. Конвенционалните фармакокинетични проучвания за безопасност, генотоксичност или карциногенен потенциал не показват особен риск за хора.

Репродуктивни проучвания показват, че вориконазол е тератогенен при плъхове и ембриотоксичен при зайци при системни експозиции, равни на тези, получени при хора в терапевтични дози. В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове при експозиции, по-ниски от тези, получени при хора в терапевтични дози, вориконазол е увеличил продължителността на гестацията и родовата дейност и е предизвикал дистокия с последваща майчина смъртност и понижена перинатална преживяемост на новородените. Ефектите върху периода на раждане са вероятно медиирани от видово-специфични механизми, включително понижаване на естрадиоловите нива и съответстват на тези, наблюдавани при други азолови антимикотични средства. Прилагането на вориконазол не е довело до увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове при експозиции, подобни на тези, получени при хора при терапевтични дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Прежелатинирано нишесте
Кроскармелоза натрий
Повидон
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Глицеролов триацетат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от HDPE, съдържащи 2, 30 или 100 филмирани таблетки. PVC/Алуминиеви блистери в картонени кутии с 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 или 100 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/212/013-024

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

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002

Дата на последно подновяване: 21 февруари 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 200 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол.

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

Помощно вещество с известно действие: всеки флакон съдържа 217,6 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вориконазол е 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.*

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

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 VFEND да се прилага при максимална скорост на инфузията 3 mg/kg на час за 1 до 3 часа.

VFEND се предлага и като филмирани таблетки от 50 mg и 200 mg, 40 mg/ml прах за перорална суспензия.

Възрастни и подгрупа юноши (12 до 14 години и ≥ 50 kg; 15 до 17 години независимо от телесното тегло)

Лечението трябва да бъде започнато с определената натоварваща доза интравенозен или перорален VFEND, 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	Перорално	
		Пациенти с телесно тегло 40 kg или повече	Пациенти с телесно тегло под 40 kg*
Натоварваща схема на прилагане (първите 24 часа)	6 mg/kg на всеки 12 часа	400 mg на всеки 12 часа	200 mg на всеки 12 часа
Поддържаща доза (след първите 24 часа)	4 mg/kg два пъти дневно	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

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

Адаптиране на дозата

При неспособност на пациентите да понесат лечение с доза 4 mg/kg два пъти дневно интравенозната доза се намалява на 3 mg/kg два пъти дневно.

Рифабутин или фенитоин могат да бъдат приложени едновременно с вориконазол при условие, че поддържащата доза вориконазол се увеличи на 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 еднократно дневно. Когато се спре лечението с вориконазол, първоначалната доза на ефавиренц трябва да се възстанови (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

Препоръчителният режим на дозиране е следния:

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

Забележка: Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 112 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години и 26 имунокомпрометирани юноши на възраст от 12 до < 17 години.

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

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).

Адаптиране на дозата

В случай, че терапевтичният отговор на пациента е неадекватен, интравенозната доза може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg. Ако пациентите не могат да понесат лечението, редуцирайте интравенозната доза със стъпки от 1 mg/kg.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да е колкото е възможно по-кратко в зависимост от клиничния и микологичен отговор на пациентите (вж. точка 4.4).

Продължителността на лечение с интравенозната форма не трябва да бъде по-голяма от 6 месеца (вж. точка 5.3). За вориконазол като цяло, при лечение с продължителност повече от 6 месеца се изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.1).

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).

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

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

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността 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

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

4.3 Противопоказания

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

Едновременно приложение с СYP3A4 субстрати на 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 с висока доза ефавиренц (400 mg и повече веднъж дневно), защото при тази доза ефавиренц значително понижава плазмените концентрации на вориконазол при здрави индивиди (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 значително 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 значително 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 VFEND на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също точка 4.8).

Продължителност на лечение

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

Сърдечно-съдови

Вориконазол се свързва с удължаване на QT-интервала. Има редки случаи на *torsades de pointes* при пациенти, приемащи вориконазол, с рискови фактори, които може да са причина за тях, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващи лекарствени продукти. Вориконазол трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с потенциално проаритмични състояния като:

- Вродено или придобито удължаване на QT-интервала
- Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
- Синусова брадикардия
- Съществуващи симптоматични аритмии

- Съпътстващ лекарствен продукт, за който се знае, че удължава QT-интервала. Електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагниемия 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 QT-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 нечести случаи на сериозни чернодробни реакции (включително клиничен хепатит, холестаза и фулминантна чернодробна недостатъчност, включително фатални). Отбелязват се примери за чернодробни реакции, настъпващи главно при пациенти със сериозни подлежащи медицински състояния (предимно злокачествени хематологични заболявания). Транзиторни чернодробни реакции, включително хепатит и жълтеница, са настъпили сред пациенти без други идентифицирани рискови фактори. Чернодробната дисфункция обикновено е обратима при прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Проследяване на чернодробната функция

Пациентите, които получават VFEND, 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 VFEND и най-малко веднъж седмично през първия месец от лечението. Лечението трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност, но ако 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, VFEND 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.

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 VFEND, 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 хематопоеични стволови клетки (HSCT)), трябва да бъдат

под непосредствено наблюдение по време на лечение с VFEND. Може да се обмисли проследяване на серумна амилаза или липаза в тази клинична ситуация.

Дерматологични нежелани реакции

Рядко по време на лечение с VFEND пациенти са развили ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson. При развитие на обрив пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, а при прогресиране на лезиите VFEND трябва да бъде спряно.

Освен това VFEND се свързва с фототоксичност и псевдопорфирия. Препоръчва се пациентите да избягват интензивно или продължително излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с VFEND и да вземат мерки като защитно облекло и слънцезащитни продукти, когато е подходящо.

Дългосрочна терапия

Следните тежки нежелани лекарствени реакции се съобщават във връзка с дългосрочна терапия с VFEND и следователно лекарите трябва да имат предвид необходимостта от ограничаване експозицията на VFEND (вж. точки 4.2 и 5.1): при пациенти с фототоксичност и допълнителни рискови фактори, включително имunosупресия, има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином. В случай на поява на фототоксична реакция, трябва да се потърси мултидисциплинарен съвет и пациентът да се консултира с дерматолог. Трябва да се обмисли прекратяване на приема на VFEND.

При пациенти с трансплантации се съобщава за неинфекциозен периостит с повишени стойности на флуорид и алкална фосфатаза. Ако при пациентът се появи костна болка и се установят радиологични находки, сходни с периостит, трябва да се обмисли прекратяване на VFEND, след мултидисциплинарно обсъждане.

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

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

Рифабутин (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)

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

Еверолимус (субстрат на CYP3A4, субстрат на гликопротеин P)

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

Метадон (CYP3A4 субстрат)

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

Краткодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се обмисли намаляване на дозата на алфентанил, фентанил и други краткодействащи опиати със сходна на алфентанил структура, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. суфентанил), когато се прилагат едновременно с вориконазол (вж. точка 4.5). Тъй като полуживотът на алфентанил е четирикратно 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, метаболизирани 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

Всеки флакон VFEND съдържа 217,6 mg натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти на контролирана натриева диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вориконазол се метаболизира от и инхибира активността на цитохром P450 изоензимите CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Инхибитори или индуктори на тези изоензими могат съответно да повишат или понижат плазмените концентрации на вориконазол и има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани от тези CYP450 изоензими.

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 QT интервала. Съвместно прилагане е противопоказано и в случаите, когато вориконазол може да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани 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 геометричното средно отношение в рамките на (\leftrightarrow), под (\downarrow) или над (\uparrow) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двустранно взаимодействие. AUC_{τ} , AUC_t и $AUC_{0-\infty}$ представляват площта под кривата в един дозов интервал от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

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

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно 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 плазмената концентрация на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Ефавиренц (нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат]</p> <p>Висока доза (400 mg ВД)*</p> <p>Ниска доза (300 mg ВД, прилагани съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Ефавиренц C_{max} ↑ 38% Ефавиренц AUC_τ ↑ 44% Вориконазол C_{max} ↓ 61% Вориконазол AUC_τ ↓ 77%</p> <p>В сравнение с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц C_{max} ↔ Ефавиренц AUC_τ ↑ 17%</p> <p>В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 23% Вориконазол AUC_τ ↓ 7%</p>	<p>Прилагане на стандартни дози вориконазол със стандартни дози ефавиренц (400 mg ВД или по-високи) са противопоказани (вж. точка 4.3).</p> <p>Вориконазол може да бъде прилаган съвместно 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).</p>
<p>Ерго алкалоиди (напр., ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е проучено е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на ерго-алкалоидите и да водят до ерготизъм.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3)</p>
<p>Рифабутин [моцнен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 350 mg ДД)*</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Вориконазол C_{max} ↓ 69% Вориконазол AUC_τ ↓ 78%</p> <p>Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↓ 4% Вориконазол AUC_τ ↓ 32%</p> <p>Рифабутин C_{max} ↑ 195% Рифабутин AUC_τ ↑ 331% Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 104% Вориконазол AUC_τ ↑ 87%</p>	<p>Съвместно прилагане на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата не превъзхожда риска.</p> <p>Поддържащата доза на вориконазол може да бъде 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>Внимателното проследяване на кръвните показатели и нежеланите реакции към рифабутин (напр. увеит) са препоръчителни при едновременно прилагане на рифабутин с вориконазол.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Рифампицин (600 mg ВД) [моцнен CYP450 индуктор]	Вориконазол C_{max} ↓ 93% Вориконазол AUC _τ ↓ 96%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Ритонавир (протеазен инхибитор) [моцнен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Висока доза (400 mg ДД) Ниска доза (100 mg ДД)*	Ритонавир C_{max} и AUC _τ ↔ Вориконазол C_{max} ↓ 66% Вориконазол AUC _τ ↓ 82% Ритонавир C_{max} ↓ 25% Ритонавир AUC _τ ↓ 13% Вориконазол C_{max} ↓ 24% Вориконазол AUC _τ ↓ 39%	Едновременно приложение на вориконазол и високи дозы ритонавир (400 mg и повече ДД) е противопоказано (вж. точка 4.3). 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.
Жълт кантарион [CYP450 индуктор; индуктор на гликопротеин P] 300 mg ТД (прилагани съвместно с 400 mg еднократна доза вориконазол)	В независимо-публикувано проучване, Вориконазол AUC _{0-∞} ↓ 59%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Еверолимус [CYP3A4 субстрат, субстрат на гликопротеин P]	Въпреки, че не е проучено, е вероятно вориконазол значително да повлиява плазмената концентрация на еверолимус.	Съвместно прилагане на вориконазол и еверолимус не се препоръчва, тъй като вориконазол би могъл значимо да повиши концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).
Флуконазол (200 mg ВД) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C_{max} ↑ 57% Вориконазол AUC _τ ↑ 79% Флуконазол C_{max} НО Флуконазол AUC _τ НО	Понижаване на дозата и/или честотата на вориконазол и флуконазол, което би елиминирало този ефект не е установено. Препоръчително е проследяване за вориконазол-свързани нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Фенитоин [CYP2C9 субстрати мощен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (едновременно прилагане с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Вориконазол C_{max} ↓ 49% Вориконазол AUC_τ ↓ 69%</p> <p>Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC_τ ↑ 81% Сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} 34% Вориконазол AUC_τ 39%</p>	<p>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.</p> <p>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).</p>
<p>Антикоагуланти</p> <p>Варфарин (30 mg еднократна доза, прилагана едновременно с 300 mg ДД вориконазол) [CYP2C9 субстрат]</p> <p>Други перорални кумарини (напр., фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Максималното повишаване на протромбиновото време е било приблизително двукратно.</p> <p>Въпреки, че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да предизвика повишаване на протромбиновото време.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи антикоагулационни тестове, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира подходящо.</p>
<p>Бензодиазепини (напр., мидазолам, триазолам, алпразолам) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е клинично проучено, е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4 и водят до удължаване на седативния ефект.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на бензодиазепините.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Имуносупресанти [CYP3A4 субстрати]</p> <p>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 независимо публикувано проучване, сиролимус C_{max} ↑ 6,6-пъти Сиролимус $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11пъти</p> <p>Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Такролимус C_{max} ↑ 117% Такролимус AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Съвместно 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. При прекратяване приема на вориконазол, стойностите на циклоспорин трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши както е необходимо.</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. При спиране на лечението с вориконазол е необходимо внимателно проследяване на стойностите на такролимус и дозировката да бъде повишена, както е необходимо.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Опоици с продължително действие [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Оксикодон C_{max} ↑ 1,7 пъти Оксикодон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-пъти	Трябва да се обмисли намаляване на дозата на оксикодон и други опоици с продължително действие, метаболизиращи от CYP3A4 (напр., хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на опоид-свързаните нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C_{max} ↑ 31% R- метадон (активен) AUC_{τ} ↑ 47% S-метадон C_{max} ↑ 65% S- метадон AUC_{τ} ↑ 103%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QT 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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Диклофенак C_{max} ↑ 114% Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Омепразол (40 mg ВД)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]	Омепразол C_{max} ↑ 116% Омепразол AUC_{τ} ↑ 280% Вориконазол C_{max} ↑ 15% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 41% 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_{τ} ↑ 61% Норетистерон C_{max} ↑ 15% Норетистерон AUC_{τ} ↑ 53% Вориконазол C_{max} ↑ 14% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 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 за съвместно прилагане
Опоици с кратко действие [CYP3A4 субстрати] Алфентанил (20 µg/kg единична доза, прилагана едновременно с налоксон) Фентанил (5 µg/kg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Алфентанил AUC _{0-∞} ↑ 6 пъти В независимо публикувано проучване, Фентанил AUC _{0-∞} ↑ 1,34 пъти	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други опоици с кратко действие, подобни по структура на алфентанил и метаболизирани от CYP3A4 (напр., сулфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други опоидно-свързани нежелани реакции.
Статини (напр., ловастатин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки, че не е клинично проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на статините, които се метаболизират от CYP3A4 и може да доведе до рабдомиолиза.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на статините.
Сулфанилурейни продукти (напр., толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]	Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на сулфанилурейните продукти и причинява хипогликемия.	Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфанилурейните лекарствени продукти.
Винка алкалоиди (напр., винкристин и винбластин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на винка алкалоидите и да води до невротоксичност.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на винка алкалоидите.
Други ХИВ протеазни инхибитори (напр., саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [CYP3A4 субстрати и инхибитори]	Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че вориконазол може да инхибира метаболизма на ХИВ протеазните инхибитори и метаболизма на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от ХИВ протеазните инхибитори.	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.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр., делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучванията показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и вориконазол може да инхибира метаболизма на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.	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.
Циметидин (400 mg ДД) [неспецифичен CYP450 инхибитор, повишаващ 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} and AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} and AUC _τ ↔ Ефектът на вориконазол, както върху еритромицин, така и върху азитромицин не е известен.	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 информация за употребата на VFEND при бременни жени.

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

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

Жени в детеродна възраст

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

Кърмене

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

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

VFEND 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 се основава на интегрирана база данни за безопасност при повече от 2 000 лица (1 655 пациенти в терапевтични проучвания). Те представляват хетерогенна популация, включително пациенти с малигнени хематологични заболявания, инфектирани с HIV пациенти с езофагеална кандидоза или рефрактерни микотични инфекции, не-неутропенични пациенти с кандидемия или аспергилоза и здрави доброволци. Петстотин шестдесет и един пациенти (561) са били лекувани с вориконазол в продължение на повече от 12 седмици, а 136 от тях са получавали вориконазол над 6 месеца.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били зрителни нарушения, пирексия, обрив, повръщане, гадене, диария, главоболие, периферен оток и болки в корема.

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, според системно-органната класификация и честота.

Честотата е представена както следва: много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$, 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	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Гастроентерит, грипopodobно заболяване
Редки	Псевдомембранозен колит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Панцитопения, костно-мозъчна супресия, левкопения, тромбоцитопения, анемия, пурпура
Нечести	Дисеминирана вътресъдова коагулация, агранулоцитоза, лимфаденопатия, еозинофилия
Нарушения на имунната система	
Чести	Синуит
Нечести	Анафилактоидна реакция, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	Адренална недостатъчност
Редки	Хипертиреоидизъм, хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия, хипокалиемия
Психични нарушения	
Чести	Депресия, халюцинации, тревожност
Редки	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замаяност, обърканост, тремор, възбуда, парестезии
Нечести	Мозъчен оток, атаксия, диплопия, вертиго, хипоестезия
Редки	Конвулсия, енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, естрапирамидни симптоми, периферна невропатия

Нарушения на очите	
Много чести	Зрителни нарушения (включително замъглено виждане (вж. точка 4.4), промени в цветното виждане и фотофобия)
Нечести	Папиларен едем (вж. точка 4.4), нарушения на зрителния нерв (включително неврит на зрителния нерв, вж. точка 4.4), нистагъм, склерит, блефарит
Редки	Атрофия на зрителния нерв, кръвоизлив на ретината, движение на очната ябълка, мътнини на роговицата
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки	Намаление на слуха, шум в ушите
Сърдечни нарушения	
Много чести	Периферен едем
Нечести	Камерно мъждене, камерна аритмия, синкоп, надкамерна аритмия, надкамерна тахикардия, тахикардия, брадикардия
Редки	<i>Torsades de pointes</i> , камерна тахикардия, пълен атриовентрикуларен блок, бедрен блок, нодален ритъм
Съдови нарушения	
Чести	Тромбофлебит, хипотония, флебит
Редки	Лимфангит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Остър респираторен дистрес-синдром, белодробен оток, респираторен дистрес-синдром, болка в гърдите
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Болка в областта на корема, гадене, повръщане, диария
Нечести	Панкреатит, перитонит, дуоденит, гингивит, глосит, оток на езика, диспепсия, запек
Редки	Промяна на вкуса
Хепато-билиарни нарушения	
Чести	Жълтеница, холестатична жълтеница
Нечести	Чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза
Редки	Чернодробна кома

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив
Чести	Ексфолиативен дерматит, оток на лицето, реакция на фототоксичност, макулопапулозен обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, хейлит, пруритус, алоpecia, еритем
Нечести	Синдром на Stevens-Johnson, ангионевротичен оток, алергичен дерматит, уртикария, лекарствена свръхчувствителност, псориазис
Редки	Токсична епидермална некролиза, <i>erythema multiforme</i> , дискоиден лупус еритематодес, псевдопорфирия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Болка в гърба
Нечести	Артрит
Редки	Хипертония
С неизвестна честота	Периостит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия
Нечести	Протеинурия, нефрит
Редки	Бъбречна тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия
Чести	Реакция/възпаление на мястото на инжектиране, студени тръпки, астения
Изследвания	
Чести	Повишени показатели при чернодробни функционални тестове (включително AST, ALT, алкална фосфатаза, GGT, LDH, билирубин), повишен креатинин в кръвта
Нечести	Удължен QTc-интервал в ЕКГ, повишена урея в кръвта, повишен холестерол в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Зрителни нарушения

При клинични проучвания зрителните нарушения, свързани с лечение с вориконазол са много чести. При тези клинични проучвания, краткосрочни, както и дългосрочни, приблизително 30 % от лицата са получили променени/засилени зрителни възприятия, замъглено виждане, промени в цветното виждане или фотофобия. Зрителните нарушения 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 нарушения по принцип са били леки, рядко са водили до прекратяване на лечението и не са били свързани с дълготрайни последствия. Зрителните нарушения вероятно са свързани с 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.

Дерматологични реакции

Дерматологичните реакции са били 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 рядко са развивали сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и *erythema multiforme* по време на лечение с VFEND.

Ако пациентите развият обрив, те трябва да бъдат често проследявани и VFEND да бъде спряно, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност, особено при дълготрайно лечение (вж. точка 4.4).

Чернодробни функционални показатели

Общата честота на клинично значимите отклонения в трансaminaзите в програмата за клинично проучване на вориконазол е 13,4 % (200/1 493) от лицата, лекувани с вориконазол. Отклоненията в чернодробните функционални показатели са претърпели обратно развитие както или по време на лечението без адаптиране на дозата, така и след адаптиране на дозата, включително и спиране на лечението.

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

Реакции свързани с инфузията

По време на инфузия на интравенозната форма на вориконазол при здрави доброволци е имало случаи на реакции от анафилактичен тип, включително зачервяване, пирексия, изпотяване, тахикардия, стягане в гръдния кош, диспнея, прилошаване, гадене, сърбеж и обрив. Симптомите са се появявали веднага след започване на инфузията (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността на вориконазол е изследвана при 285 деца на възраст от 2 до < 12 години, които са лекувани с вориконазол при фармакокинетични проучвания (127 педиатрични пациента) и в програми с милосърдна цел (compassionate use programs) (158 педиатрични пациента). Профилът на нежеланите реакции при тези 285 педиатрични пациента е бил сходен с този при възрастни. Постмаркетинговите данни предполагат, че може да има повече прояви на кожни реакции (особено еритем) при педиатричната популация в сравнение с при възрастни. При 22 пациента на възраст под 2 години, които са получавали вориконазол в програми с милосърдна цел (compassionate use programs), 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 папилоедем (1). Има постмаркетингови съобщения за панкреатит при педиатрични пациенти.

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

Фармакокинетични-фармакодинамични взаимодействия

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

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.

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 (с частичен или пълен отговор, вж. по-долу при Клиничен опит) 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 (с често частичен или 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*, *Fionsecaea 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 беше наблюдавана за *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.*, *Histoplasma capsulatum*, като при повече от случаите е наблюдаване инхибиране при концентрации на вориконазол в границите от 0,05 до 2 µg/ml.

Беше демонстрирана *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	
Други <i>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*. Този понижен отговор обаче не корелира с повишените МИК.

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 аспергилоза с лоша прогноза

Вориконазол има *in vitro* фунгицидна активност срещу *Aspergillus spp.* В рандомизирано, многоцентрово открито проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици, е установено, че първичното лечение на острата инвазивна аспергилоза с вориконазол е ефикасно и свързано с по-добра преживяемост спрямо конвенционалното лечение с амфотерицин В. 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 седем дни. След това може да се премине на лечение с перорална форма в доза от 200 mg на всеки 12 часа. Средната продължителност на лечението с интравенозен вориконазол е била 10 дни (диапазон от 2-85 дена). След лечение с интравенозен вориконазол, средната продължителност на лечението с перорален вориконазол е била 76 дена (диапазон от 2-232 дена).

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

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

Проучванията са включвали аспергилоза на мозъка, синусите, белите дробове и дисеминирана аспергилоза при пациенти с трансплтация 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 пет в групата, лекувана с амфотерицин В, последван от флуконазол, са имали микологично доказана инфекция на дълбоките тъкани. Пациенти с бъбречна недостатъчност са били изключени от това проучване. Средната продължителност на лечението е била 15 дни и в двете терапевтични рамена. В първичния анализ успешният терапевтичен отговор (оценката е направена от Комисия за анализ на данните (*Data Review Committee [DRC]*) на сляпо спрямо изпитвания лекарствен продукт) се дефинира като обратно развитие/подобрене на всички клинични белези и симптоми на инфекция с ерадикация на *Candida* от кръвта и инфектираните дълбоки тъкани 12 седмици след края на лечението. Пациентите, които не са били оценени 12 седмици след края на лечението, са били причислени към категорията неуспешно лечение. В този анализ успешен терапевтичен отговор е отчетен при 41% от пациентите и в двете терапевтични рамена.

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

показали терапевтичен успех при съответно 65 % и 71 % от пациентите. Оценката на изследователя за успешен резултат във всеки от тези срокове е показана в следващата таблица.

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

Сериозни рефрактерни *Candida* инфекции

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

Scedosporium и *Fusarium* инфекции

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

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

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

Продължителност на лечението

В клинични проучвания 561 пациенти са лекувани с вориконазол за повече от 12 седмици, като 136 пациенти са получавали вориконазол над 6 месеца.

Педиатрична популация

Лечение с вориконазол е провеждано при 61 педиатрични пациенти на възраст от 9 месеца до 15 години с доказана или вероятна инвазивна микотична инфекция. Тази популация включва 34 пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 20 пациенти на възраст 12-15 години.

При мнозинството от тях (57/61) предшестващите антимикотични лечения са били неуспешни. Терапевтичните проучвания включват 5 пациенти на възраст 12-15 години, останалите пациенти са получили вориконазол в програми с милосърдна цел (compassionate use programs). Подлежащите заболявания при тези пациенти са били злокачествени хематологични

заболявания и апластична анемия (27 пациенти) и хронична грануломатоза (14 пациенти). Най-честата лекувана микотична инфекция е била аспергилоза (43/61; 70 %).

Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QT-интервала

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Основни фармакокинетични характеристики

Фармакокинетиката на вориконазол е определена при здрави лица, специфични популации и пациенти. По време на перорално приложение на 200 mg или 300 mg два пъти дневно за 14 дни при пациенти с риск от аспергилоза (главно пациенти със злокачествени новообразувания на лимфната или хемопоеична тъкан), наблюдаваните фармакокинетични характеристики – бърза и значителна абсорбция, кумулация и нелинейна фармакокинетика, съответстват на тези, наблюдавани при здрави индивиди.

Фармакокинетиката на вориконазол има нелинеен характер поради насищане на неговия метаболизъм. При повишаване на дозата се наблюдава по-голямо от пропорционалното нарастване на експозицията. Изчислено е, че увеличаването на пероралната доза от 200 mg два пъти дневно на 300 mg два пъти дневно води до средно 2,5-кратно повишение на експозицията (AUC_T). Пероралната поддържаща доза от 200 mg (или 100 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 3 mg/kg i.v. Перорална поддържаща доза от 300 mg (или 150 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 4 mg/kg i.v.

Ако се приложат препоръчаните интравенозни или перорални натоварващи дози в рамките на първите 24 часа от приложението се достигат плазмени концентрации, близки до стационарните. Без приложение на натоварваща доза натрупването се осъществява чрез многократно приложение два пъти дневно, при което стационарните плазмени концентрации на вориконазол за повечето лица се достигат към 6-ия ден.

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

Разпределение

Обемът на разпределение при стационарни концентрации на вориконазол се изчислява на 4,6 l/kg, което предполага екстензивно разпределение в тъканите. Свързването с плазмените протеини е 58 %. Пробите от гръбначно-мозъчна течност на осем пациенти, включени в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*), 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 проучванията 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 %. Проучванията, проведени при здрави индивиди от бялата раса и Япония сочат, че лошите метаболизатори показват средно 4 пъти по-висока експозиция (AUC_t) на вориконазол, отколкото съответните им хомозиготни екстензивни метаболизатори. Лица, които са хетерозиготни екстензивни метаболизатори, показват средно 2 пъти по-висока експозиция на вориконазол, отколкото техните хомозиготни екстензивни метаболизатори.

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

Елиминиране

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

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

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

Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Пол

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

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

Пациенти в старческа възраст

В едно проучване с 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 прах 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 болшинството от пациентите в юношеска възраст са били сравними с тези при възрастни, получаващи същите дозировки. Въпреки това, при някои млади юноши, с тегло по-ниско от това при възрастни, се наблюдава по-малка експозиция. Възможно е метаболизирането на вориконазол при тези индивиди да е по-сходно до това при деца, отколкото при 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. Вижте препоръките за дозиране и проследяване в 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. препоръките за дозиране и проследяване, изложени в 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

терапевтни 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 терапевтни дози. В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове при експозиции, по-ниски от тези, получени при хора в терапевтни дози, вориконазол е увеличил продължителността на гестацията и родовата дейност и е предизвикал дистокия с последваща майчина смъртност и понижена перинатална преживяемост на новородените. Ефектите върху периода на раждане са вероятно медиирани от видово-специфични механизми, включително понижаване на естрадиоловите нива и съответстват на тези, наблюдавани при други азолови антимикотични средства. Прилагането на вориконазол не е довело до увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове при експозиции, подобни на тези, получени при хора при терапевтни дози.

Предклинични данни относно интравенозния носител SBECD са показали, че основните ефекти са вакуолизация на епитела на пикочните пътища и активиране на макрофагите в черния дроб и белите дробове в проучвания за токсичност при многократно приложение. Тъй като GPMT (*guinea pig maximization test*) показва положителни резултати, предписващите лекарството трябва да имат предвид потенциалния риск за свръхчувствителност на 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

Сулфобутилетер бета циклодекстрин натрий (SBECD).

6.2 Несъвместимости

VFEND не трябва да бъде прилаган в една и съща линия или канюла едновременно с други интравенозни продукти. След приключване на инфузията VFEND 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). VFEND 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 VFEND, 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 VFEND.

VFEND не трябва да се разтваря с 4,2 % инфузионен разтвор на натриев бикарбонат.

Съвместимостта с други негови концентрации е неизвестна.

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

6.3 Срок на годност

3 години.

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

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

6.4 Специални условия на съхранение

За условия на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от 30 ml от прозрачно стъкло тип I с гумена запушалка и алуминиево капаче с пластмасов печат.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

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

Необходими количества 10 mg/ml VFEND концентрат

Телесно тегло (kg)	Количества VFEND 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)	-	-

Приготвяният разтвор може да бъде разреден с:

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
Смесен разтвор на натриев лактат интравенозен разтвор
5% глюкоза и Рингер-лактат инфузионен разтвор
5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид инфузионен разтвор
5% глюкоза инфузионен разтвор
5% глюкоза в 20 mEq калиев хлорид инфузионен разтвор
0,45% натриев хлорид инфузионен разтвор
5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид инфузионен разтвор

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/212/025

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

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002

Дата на последно подновяване: 21 февруари 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 200 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Праха за инфузионен разтвор:

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол.

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

Помощно вещество с известно действие: всеки флакон съдържа 217,6 mg натрий.

Разтворител за инфузионен разтвор:

Всеки полипропиленов сак от 50 ml съдържа 0,9% натриев хлорид във вода за инжекции.

Помощно вещество с известно действие: всеки сак съдържа 177,02 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Праха и разтворител за инфузионен разтвор

Праха за инфузионен разтвор:

Бял лиофилизиран прах

Разтворител за инфузионен разтвор:

Бистър разтвор за разреждане

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.*

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

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 VFEND да се прилага при максимална скорост на инфузията 3 mg/kg на час за 1 до 3 часа.

VFEND се предлага и като филмирани таблетки от 50 mg и 200 mg, 40 mg/ml прах за перорална суспензия.

Възрастни и юноши (12 до 14 години и ≥ 50 kg; 15 до 17 години независимо от телесното тегло)

Лечението трябва да бъде започнато с определената натоварваща доза интравенозен или перорален VFEND, 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	Перорално	
		Пациенти с телесно тегло 40 kg или повече	Пациенти с телесно тегло под 40 kg
Натоварваща схема на приложение (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

Адаптиране на дозата

При неспособност на пациентите да понесат лечение с доза 4 mg/kg два пъти дневно интравенозната доза се намалява на 3 mg/kg два пъти дневно.

Рифабутин или фенитоин могат да бъдат приложени едновременно с вориконазол при условие, че поддържащата доза вориконазол се увеличи на 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 еднократно дневно. Когато се спре лечението с вориконазол, първоначалната доза на ефавиренц трябва да се възстанови (вж. точки 4.4 и 4.5).

Деца (2 до < 12 години) и млади юноши (12 до 14 години и < 50 kg)

Препоръчителният режим на дозиране е следния:

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

Забележка: Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 112 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години и 26 имунокомпрометирани юноши на възраст от 12 до < 17 години.

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

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).

Адаптиране на дозата

В случай, че терапевтичният отговор на пациента е неадекватен, интравенозната доза може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg. Ако пациентите не могат да понесат лечението, редуцирайте интравенозната доза със стъпки от 1 mg/kg.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да е колкото е възможно по-кратко в зависимост от клиничния и микологичен отговор на пациентите (вж. точка 4.4).

Продължителността на лечение с интравенозната форма не трябва да бъде по-голяма от 6 месеца (вж. точка 5.3). За вориконазол като цяло, при лечение с продължителност повече от 6 месеца се изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.1).

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 покачането 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).

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

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

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността 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

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

4.3 Противопоказания

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

Едновременно приложение с СYP3A4 субстрати на 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 с висока доза ритонавир (400 mg и повече два пъти дневно), защото при тази доза ритонавир понижава значително 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 значително 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 VFEND на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също точка 4.8).

Продължителност на лечение

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

Сърдечно-съдови

Вориконазол се свързва с удължаване на QT-интервала. Има редки случаи на *torsades de pointes* при пациенти, приемащи вориконазол, с рискови фактори, които може да са причина за тях, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващи лекарствени продукти. Вориконазол трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с потенциално проаритмични състояния като:

- Вродено или придобито удължаване на QT-интервала
 - Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
 - Синусова брадикардия
 - Съществуващи симптоматични аритмии
 - Съпътстващ лекарствен продукт, за който се знае, че удължава QT-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 QT-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 нечести случаи на сериозни чернодробни реакции (включително клиничен хепатит, холестаза и фулминантна чернодробна недостатъчност, включително фатални). Отбелязват се примери за чернодробни реакции, настъпващи главно при пациенти със сериозни подлежащи медицински състояния (предимно злокачествени хематологични заболявания). Транзиторни чернодробни реакции, включително хепатит и жълтеница, са настъпили сред пациенти без други идентифицирани рискови фактори. Чернодробната дисфункция обикновено е обратима при прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Проследяване на чернодробната функция

Пациентите, които получават VFEND, 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 VFEND и най-малко веднъж седмично през първия месец от лечението. Лечението трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност, но ако 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, VFEND 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.

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

Дерматологични нежелани реакции

Рядко по време на лечение с VFEND пациенти са развили ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson. При развитие на обрив пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, а при прогресиране на лезиите VFEND трябва да бъде спряно.

Освен това VFEND се свързва с фототоксичност и псевдопорфирия. Препоръчва се пациентите да избягват интензивно или продължително излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с VFEND и да вземат мерки като защитно облекло и слънцезащитни продукти, когато е подходящо.

Дългосрочна терапия

Следните тежки нежелани лекарствени реакции се съобщават във връзка с дългосрочна терапия с VFEND и следователно лекарите трябва да имат предвид необходимостта от ограничаване експозицията на VFEND (вж. точки 4.2 и 5.1): при пациенти с фототоксичност и допълнителни рискови фактори, включително имunosупресия, има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином. В случай на поява на фототоксична реакция, трябва да се потърси мултидисциплинарен съвет и пациентът да се консултира с дерматолог. Трябва да се обмисли прекратяване на приема на VFEND.

При пациенти с трансплантации се съобщава за неинфекциозен периостит с повишени стойности на флуорид и алкална фосфатаза. Ако при пациентът се появи костна болка и се установят радиологични находки, сходни с периостит, трябва да се обмисли прекратяване на VFEND, след мултидисциплинарно обсъждане.

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

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 съвместно с ефавиренц, дозата на вориконазол трябва да се повиши до 400 mg на всеки 12 часа, а тази на ефавиренц трябва да се намали до 300 mg на всеки 24 часа (вж. точки 4.2 и 4.5).

Рифабутин (CYP450 индуктор)

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

Ритонавир (мощен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

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

Еверолимус (субстрат на CYP3A4, субстрат на гликопротеин Р)

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

Метадон (CYP3A4 субстрат)

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

Краткодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се обмисли намаляване на дозата на алфентанил, фентанил и други краткодействащи опиати със сходна на алфентанил структура, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. суфентанил), когато се прилагат едновременно с вориконазол (вж. точка 4.5). Тъй като полуживотът на алфентанил е четирикратно 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, метаболизирани 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

Всеки флакон VFEND съдържа 217,6 mg натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти на контролирана натриева диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вориконазол се метаболизира от и инхибира активността на цитохром P450 изоензимите CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Инхибитори или индуктори на тези изоензими могат съответно да повишат или понижат плазмените концентрации на вориконазол и има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани от тези CYP450 изоензими.

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 QT интервала. Съвместно прилагане е противопоказано и в случаите, когато вориконазол може да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани 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 геометричното средно отношение в рамките на (\leftrightarrow), под (\downarrow) или над (\uparrow) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двустранно взаимодействие. AUC_{τ} , AUC_1 и $AUC_{0-\infty}$ представляват площта под кривата в един дозов интервал от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

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

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно 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 плазмената концентрация на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Ефавиренц (нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат]</p> <p>Висока доза (400 mg ВД)*</p> <p>Ниска доза (300 mg ВД, прилагани съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Ефавиренц C_{max} ↑ 38%</p> <p>Ефавиренц AUC_{τ} ↑ 44%</p> <p>Вориконазол C_{max} ↓ 61%</p> <p>Вориконазол AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>В сравнение с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц C_{max} ↔ Ефавиренц AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 23% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Стандартни дози вориконазол и стандартни дози ефавиренц (400 mg ВД или по-високи) са противопоказани (вж. точка 4.3).</p> <p>Вориконазол може да бъде прилаган съвместно 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).</p>
<p>Ерго алкалоиди (напр., ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е проучено е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на ерго-алкалоидите и да водят до ерготизъм.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3)</p>
<p>Рифабутин [моцнен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 350 mg ДД)*</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Вориконазол C_{max} ↓ 69%</p> <p>Вориконазол AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↓ 4% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Рифабутин C_{max} ↑ 195%</p> <p>Рифабутин AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 104% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Съвместно прилагане на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата не превъзхожда риска.</p> <p>Поддържащата доза на вориконазол може да бъде 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>Внимателното проследяване на кръвните показатели и нежеланите реакции към рифабутин (напр. увеит) са препоръчителни при едновременно прилагане на рифабутин с вориконазол.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Рифампицин (600 mg ВД) [мощен CYP450 индуктор]	Вориконазол C_{max} ↓ 93% Вориконазол AUC _τ ↓ 96%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Ритонавир (протеазен инхибитор) [мощен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Висока доза (400 mg ДД) Ниска доза (100 mg ДД)*	Ритонавир C_{max} и AUC _τ ↔ Вориконазол C_{max} ↓ 66% Вориконазол AUC _τ ↓ 82% Ритонавир C_{max} ↓ 25% Ритонавир AUC _τ ↓ 13% Вориконазол C_{max} ↓ 24% Вориконазол AUC _τ ↓ 39%	Едновременно приложение на вориконазол и високи дозы ритонавир (400 mg и повече ДД) е противопоказано (вж. точка 4.3). 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.
Жълт кантарион [CYP450 индуктор; индуктор на гликопротеин P] 300 mg ТД (прилагани съвместно с 400 mg еднократна доза вориконазол)	В независимо-публикувано проучване, Вориконазол AUC _{0-∞} ↓ 59%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Еверолимус [CYP3A4 субстрат, субстрат на гликопротеин P]	Въпреки, че не е проучено, е вероятно вориконазол значително да повлиява плазмената концентрация на еверолимус.	Съвместно прилагане на вориконазол и еверолимус не се препоръчва, тъй като вориконазол би могъл значимо да повиши концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).
Флуконазол (200 mg ВД) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C_{max} ↑ 57% Вориконазол AUC _τ ↑ 79% Флуконазол C_{max} НО Флуконазол AUC _τ НО	Понижаване на дозата и/или честотата на вориконазол и флуконазол, което би елиминирало този ефект не е установено. Препоръчително е проследяване за вориконазол-свързани нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Фенитоин [CYP2C9 субстрати мощен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (едновременно прилагане с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Вориконазол C_{max} ↓ 49% Вориконазол AUC_τ ↓ 69%</p> <p>Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC_τ ↑ 81% Сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} 34% Вориконазол AUC_τ 39%</p>	<p>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.</p> <p>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).</p>
<p>Антикоагуланти</p> <p>Варфарин (30 mg еднократна доза, прилагана едновременно с 300 mg ДД вориконазол) [CYP2C9 субстрат]</p> <p>Други перорални кумарини (напр., фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Максималното повишаване на протромбиновото време е било приблизително двукратно.</p> <p>Въпреки, че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да предизвика повишаване на протромбиновото време.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи антикоагулационни тестове, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира подходящо.</p>
<p>Бензодиазепини (напр., мидазолам, триазолам, алпразолам) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е клинично проучено, е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4 и водят до удължаване на седативния ефект.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на бензодиазепините.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Имуносупресанти [CYP3A4 субстрати]</p> <p>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 независимо публикувано проучване, сиролимус C_{max} ↑ 6,6-пъти Сиролимус $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11пъти</p> <p>Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Такролимус C_{max} ↑ 117% Такролимус AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Съвместно 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. При прекратяване приема на вориконазол, стойностите на циклоспорин трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши както е необходимо.</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. При спиране на лечението с вориконазол е необходимо внимателно проследяване на стойностите на такролимус и дозировката да бъде повишена, както е необходимо.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Опоици с продължително действие [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Оксикодон C_{max} ↑ 1,7 пъти Оксикодон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 пъти	Трябва да се обмисли намаляване на дозата на оксикодон и други опоици с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4 (напр., хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на опоид-свързаните нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C_{max} ↑ 31% R- метадон (активен) AUC_{τ} ↑ 47% S-метадон C_{max} ↑ 65% S- метадон AUC_{τ} ↑ 103%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QT 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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Диклофенак C_{max} ↑ 114% Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Омепразол (40 mg ВД)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]	Омепразол C_{max} ↑ 116% Омепразол AUC_{τ} ↑ 280% Вориконазол C_{max} ↑ 15% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 41% 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_{τ} ↑ 61% Норетистерон C_{max} ↑ 15% Норетистерон AUC_{τ} ↑ 53% Вориконазол C_{max} ↑ 14% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 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 за съвместно прилагане
<p>Опоици с кратко 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 независимо публикувано проучване, Алфентанил AUC_{0-∞} ↑ 6 пъти</p> <p>В независимо публикувано проучване, Фентанил AUC_{0-∞} ↑ 1,34 пъти</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други опоици с кратко действие, подобни по структура на алфентанил и метаболизирани от CYP3A4 (напр., сулфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други опоидно-свързани нежелани реакции.</p>
<p>Статини (напр., ловастатин) [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>Сулфанилурейни продукти (напр., толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на сулфанилурейните продукти и причинява хипогликемия.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфанилурейните 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 да води до невротоксичност.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на винка алкалоидите.</p>
<p>Други ХИВ 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 ХИВ протеазните инхибитори и метаболизма на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от ХИВ протеазните инхибитори.</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 за съвместно прилагане
Други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр., делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучванията показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и вориконазол може да инхибира метаболизма на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.	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.
Циметидин (400 mg ДД) [неспецифичен CYP450 инхибитор, повишаващ 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} and AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} and AUC _τ ↔ Ефектът на вориконазол, както върху еритромицин, така и върху азитромицин не е известен.	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 информация за употребата на VFEND при бременни жени.

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

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

Жени в детеродна възраст

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

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

VFEND 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 се основава на интегрирана база данни за безопасност при повече от 2 000 лица (1 655 пациенти в терапевтични проучвания). Те представляват хетерогенна популация, включително пациенти с малигнени хематологични заболявания, инфектирани с HIV пациенти с езофагеална кандидоза или рефрактерни микотични инфекции, не-неутропенични пациенти с кандидемия или аспергилоза и здрави доброволци. Петстотин шестдесет и един пациенти (561) са били лекувани с вориконазол в продължение на повече от 12 седмици, а 136 от тях са получавали вориконазол над 6 месеца.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били зрителни нарушения, пирексия, обрив, повръщане, гадене, диария, главоболие, периферен оток и болки в корема.

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, според системно-органната класификация и честота.

Честотата е представена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), 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	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Гастроентерит, грипopodobно заболяване
Редки	Псевдомембранозен колит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Панцитопения, костно-мозъчна супресия, левкопения, тромбоцитопения, анемия, пурпура
Нечести	Дисеминирана вътресъдова коагулация, агранулоцитоза, лимфаденопатия, еозинофилия
Нарушения на имунната система	
Чести	Синуит
Нечести	Анафилактоидна реакция, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	Адренокортикална недостатъчност
Редки	Хипертиреозидизъм, хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия, хипокалиемия
Психични нарушения	
Чести	Депресия, халюцинации, тревожност
Редки	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замаяност, обърканост, тремор, възбуда, парестезии
Нечести	Мозъчен оток, атаксия, диплопия, вертиго, хипоестезия
Редки	Конвулсия, енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, естрапирамидни симптоми, периферна невропатия
Нарушения на очите	
Много чести	Зрителни нарушения (включително замъглено виждане (вж. точка 4.4), промени в цветното виждане и фотофобия)
Нечести	Папиларен едем (вж. точка 4.4), нарушения на зрителния нерв (включително неврит на зрителния нерв, вж. точка 4.4), нистагъм, склерит, блефарит
Редки	Атрофия на зрителния нерв, кръвоизлив на ретината, движение на очната ябълка, мътнини на роговицата
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки	Намаление на слуха, шум в ушите

Сърдечни нарушения	
Много чести	Периферен едем
Нечести	Камерно мъждене, камерна аритмия, синкоп, надкамерна аритмия, надкамерна тахикардия, тахикардия, брадикардия
Редки	<i>Torsades de pointes</i> , камерна тахикардия, пълен атриовентрикуларен блок, бедрен блок, нодален ритъм
Съдови нарушения	
Чести	Тромбофлебит, хипотония, флебит
Редки	Лимфангит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Остър респираторен дистрес-синдром, белодробен оток, респираторен дистрес-синдром, болка в гърдите
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Болка в областта на корема, гадене, повръщане, диария
Нечести	Панкреатит, перитонит, дуоденит, гингивит, глосит, оток на езика, диспепсия, запек
Редки	Промяна на вкуса
Хепато-билиарни нарушения	
Чести	Жълтеница, холестатична жълтеница
Нечести	Чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза
Редки	Чернодробна кома
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив
Чести	Ексфолиативен дерматит, оток на лицето, реакция на фототоксичност, макулопапулозен обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, хейлит, пруритус, алоpecia, еритем
Нечести	Синдром на Stevens-Johnson, ангионевротичен оток, алергичен дерматит, уртикария, лекарствена свръхчувствителност, псориазис
Редки	Токсична епидермална некролиза, <i>erythema multiforme</i> , дискоиден лупус еритематодес, псевдопорфирия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Болка в гърба
Нечести	Артрит
Редки	Хипертония
С неизвестна честота	Периостит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия
Нечести	Протеинурия, нефрит
Редки	Бъбречна тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия
Чести	Реакция/възпаление на мястото на инжектиране, студени тръпки, астения
Изследвания	
Чести	Повишени показатели при чернодробни функционални тестове (включително AST, ALT, алкална фосфатаза, GGT, LDH, билирубин), повишен креатинин в кръвта
Нечести	Удължен QTc-интервал в ЕКГ, повишена урея в кръвта, повишен холестерол в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Зрителни нарушения

При клинични проучвания зрителните нарушения, свързани с лечение с вориконазол са много чести. При тези клинични проучвания, краткосрочни, както и дългосрочни, приблизително 30 % от лицата са получили променени/засилени зрителни възприятия, замъглено виждане, промени в цветното виждане или фотофобия. Зрителните нарушения 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 нарушения по принцип са били леки, рядко са водили до прекратяване на лечението и не са били свързани с дълготрайни последствия. Зрителните нарушения вероятно са свързани с 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.

Дерматологични реакции

Дерматологичните реакции са били 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 рядко са развивали сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и *erythema multiforme* по време на лечение с VFEND.

Ако пациентите развият обрив, те трябва да бъдат често проследявани и VFEND да бъде спряно, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност, особено при дълготрайно лечение (вж. точка 4.4).

Чернодробни функционални показатели

Общата честота на клинично значимите отклонения в трансaminaзите в програмата за клинично проучване на вориконазол е 13,4 % (200/1 493) от лицата, лекувани с вориконазол. Отклоненията в чернодробните функционални показатели са претърпели обратно развитие

както или по време на лечението без адаптиране на дозата, така и след адаптиране на дозата, включително и спиране на лечението.

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

Реакции свързани с инфузията

По време на инфузия на интравенозната форма на вориконазол при здрави доброволци е имало случаи на реакции от анафилактичен тип, включително зачервяване, пирексия, изпотяване, тахикардия, стягане в гръдния кош, диспнея, прилошаване, гадене, сърбеж и обрив. Симптомите са се появявали веднага след започване на инфузията (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността на вориконазол е изследвана при 285 деца на възраст от 2 до < 12 години, които са лекувани с вориконазол при фармакокинетични проучвания (127 педиатрични пациента) и в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*) (158 педиатрични пациента). Профилът на нежеланите реакции при тези 285 педиатрични пациента е бил сходен с този при възрастни. Постмаркетинговите данни предполагат, че може да има повече прояви на кожни реакции (особено еритем) при педиатричната популация в сравнение с при възрастни. При 22 пациента на възраст под 2 години, които са получавали вориконазол в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*), 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 папилоедем (1). Има постмаркетингови съобщения за панкреатит при педиатрични пациенти.

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

Фармакокинетични-фармакодинамични взаимодействия

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

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.

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 (с частичен или пълен отговор, вж. по-долу при Клиничен опит) 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 (с често частичен или 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*, *Fionsecaea 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 беше наблюдавана за *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.*, *Histoplasma capsulatum*, като при повече от случаите е наблюдаване инхибиране при концентрации на вориконазол в границите от 0,05 до 2 µg/ml.

Беше демонстрирана *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	
Други <i>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*. Този понижен отговор обаче не корелира с повишените МИК.

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 аспергилоза с лоша прогноза

Вориконазол има *in vitro* фунгицидна активност срещу *Aspergillus spp.* В рандомизирано, многоцентрово открито проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици, е установено, че първичното лечение на острата инвазивна аспергилоза с вориконазол е ефикасно и свързано с по-добра преживяемост спрямо конвенционалното лечение с амфотерицин В. 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 седем дни. След това може да се премине на лечение с перорална форма в доза от 200 mg на всеки 12 часа. Средната продължителност на лечението с интравенозен вориконазол е била 10 дни (диапазон от 2-85 дена). След лечение с интравенозен вориконазол, средната продължителност на лечението с перорален вориконазол е била 76 дена (диапазано от 2-232 дена).

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

сравнителното лечение, а по отношение на времето до настъпване на смърт и времето до прекъсване на лечението поради прояви на токсичност, проучването показва клинична и статистически значима полза от вориконазол.

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

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

Кандидемия при пациенти без неутропения.

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

При вторичния анализ, при който са използвани оценките на DRC в крайния срок, позволяващ оценка на резултатите (в края на лечението или 2, 6 или 12 седмици след края на лечението) вориконазол и терапевтичния режим, включващ амфотерицин В, последван от флуконазол, са показали терапевтичен успех при съответно 65 % и 71 % от пациентите. Оценката на изследователя за успешен резултат във всеки от тези срокове е показана в следващата таблица.

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

Сериозни рефрактерни *Candida* инфекции

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

частичен отговор) инфекции. Данните за клинична ефикасност са подкрепени от ограничени данни за чувствителност.

Scedosporium и Fusarium инфекции

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

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

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

Продължителност на лечението

В клинични проучвания 561 пациенти са лекувани с вориконазол за повече от 12 седмици, като 136 пациенти са получавали вориконазол над 6 месеца.

Педиатрична популация

Лечение с вориконазол е провеждано при 61 педиатрични пациенти на възраст от 9 месеца до 15 години с доказана или вероятна инвазивна микотична инфекция. Тази популация включва 34 пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 20 пациенти на възраст 12-15 години.

При мнозинството от тях (57/61) предшестващите антимикотични лечения са били неуспешни. Терапевтичните проучвания включват 5 пациенти на възраст 12-15 години, останалите пациенти са получили вориконазол в програми с милосърдна цел (compassionate use programs). Подлежащите заболявания при тези пациенти са били злокачествени хематологични заболявания и апластична анемия (27 пациенти) и хронична грануломатоза (14 пациенти). Най-честата лекувана микотична инфекция е била аспергилоза (43/61; 70 %).

Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QT-интервала

Едно плацебо-контролирано, рандомизирано кръстосано проучване с единична доза е проведено с цел оценка на ефекта върху QT 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 абсорпция, кумулация и нелинейна фармакокинетика, съответстват на тези, наблюдавани при здрави индивиди.

Фармакокинетиката на вориконазол има нелинеен характер поради насищане на неговия метаболизъм. При повишаване на дозата се наблюдава по-голямо от пропорционалното нарастване на експозицията. Изчислено е, че увеличаването на пероралната доза от 200 mg два пъти дневно на 300 mg два пъти дневно води до средно 2,5-кратно повишение на експозицията (AUC_T). Пероралната поддържаща доза от 200 mg (или 100 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 3 mg/kg i.v. Перорална поддържаща доза от 300 mg (или 150 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 4 mg/kg i.v.

Ако се приложат препоръчаните интравенозни или перорални натоварващи дози в рамките на първите 24 часа от приложението се достигат плазмени концентрации, близки до стационарните. Без приложение на натоварваща доза натрупването се осъществява чрез многократно приложение два пъти дневно, при което стационарните плазмени концентрации на вориконазол за повечето лица се достигат към 6-ия ден.

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

Разпределение

Обемът на разпределение при стационарни концентрации на вориконазол се изчислява на 4,6 l/kg, което предполага екстензивно разпределение в тъканите. Свързането с плазмените протеини е 58 %. Пробите от гръбначно-мозъчна течност на осем пациенти, включени в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*), са показали установими концентрации от вориконазол при всички пациенти.

Биотрансформация

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

Различията във фармакокинетиката на вориконазол между отделните индивиди са големи.

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

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

Елиминиране

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

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

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

Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Пол

В едно проучване с многократна перорална доза стойностите на C_{max} и AUC_{τ} 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_{τ} на здрави мъже в старческа възраст и здрави жени в старческа възраст (≥ 65 години).

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

Пациенти в старческа възраст

В едно проучване с многократна перорална доза, стойностите на C_{max} и AUC_{τ} 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_{τ} 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 популяционен 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 праха 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_{τ}) при деца, след приложение на интравенозна натоварваща доза от 9 mg/kg, е сравнима с тази при възрастни, след интравенозна натоварваща доза от 6 mg/kg. Предвижданите тотални експозиции при деца след приложение на интравенозни поддържащи дози от 4 и 8 mg/kg два пъти дневно, са сравними с тези при възрастни след интравенозни дози, съответно от 3 и 4 mg/kg два пъти дневно. Предвижданата тотална експозиция при деца, след перорална поддържаща доза от 9 mg/kg (максимум до 350 mg) два пъти дневно е била сравнима с тази при възрастни, след перорална доза от 200 mg два пъти дневно. Интравенозна доза от 8 mg/kg ще осигури експозиция на вориконазол, приблизително два пъти по-висока от тази при перорална доза от 9 mg/kg.

По-високите интравенозни поддържащи дози при педиатрични пациенти в сравнение с възрастните отразяват по-високия елиминационен капацитет при педиатричните пациенти, в резултат на по-голямото съотношение на масата на черния дроб към телесна маса.

Пероралната бионаличност може, обаче, да бъде ограничена при деца с малабсорбция и с много ниско тегло за тяхната възраст. В такъв случай се препоръчва интравенозно приложение на вориконазол.

Експозициите на вориконазол при болшинството от пациентите в юношеска възраст са били сравними с тези при възрастни, получаващи същите дозировки. Въпреки това, при някои млади юноши, с тегло по-ниско от това при възрастни, се наблюдава по-малка експозиция. Възможно е метаболизирането на вориконазол при тези индивиди да е по-сходно до това при деца, отколкото при 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. Вижте препоръките за дозиране и проследяване в 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. препоръките за дозиране и проследяване, изложени в точки 4.2 и 4.4.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Репродуктивни проучвания показват, че вориконазол е тератогенен при плъхове и ембриотоксичен при зайци при системни експозиции, равни на тези, получени при хора в терапевтични дози. В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове при експозиции, по-ниски от тези, получени при хора в терапевтични дози, вориконазол е увеличил продължителността на гестацията и родовата дейност и е предизвикал дистокия с последваща майчина смъртност и понижена перинатална преживяемост на новородените. Ефектите върху периода на раждане са вероятно медиирани от видово-специфични механизми, включително понижени нива на естрадиоловите нива и съответстват на тези, наблюдавани при други азолови антимикотични средства.

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 на 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

Прах за инфузионен разтвор:

Сулфобутилелтер бета циклодекстрин натрий (SBECD)

Разтворител за инфузионен разтвор:

0,9% натриев хлорид във вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

VFEND не трябва да бъде прилагана в една и съща линия или канюла едновременно с други интравенозни продукти. Сакът трябва да бъде проверен, за да е сигурно че инфузията е приключила. След приключване на инфузията VFEND 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). VFEND 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 VFEND, 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 VFEND. VFEND не трябва да се разтваря с 4,2 % инфузионен разтвор на натриев бикарбонат. Съвместимостта с други негови концентрации е неизвестна.

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

6.3 Срок на годност

3 години.

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, а нормално срокът не трябва да бъде по-дълъг от 24 часа при условие, че температурата на съхранение е от 2°C до 8°C (в хладилник) освен ако приготвянето на разтвора е било направено в контролирани и валидни асептични условия.

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

VFEND разтворител за инфузионен разтвор:

VFEND разтворител за инфузионен разтвор е стерилен, полипропиленов сак за инфузия за еднократна употреба. По тази причина от микробиологична гледна точка, веднъж щом разтворителят бъде изтеглен от сака, за да се разтвори VFEND прах за инфузионен разтвор, и след това върнат в сака, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, времето и условията за съхранение в този период са отговорност на потребителя и това не бива да е по-дълго от 24 часа при 2°C до 8°C, освен в случаите, когато разтварянето е станало при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

За условия на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт, вж. точка 6.3.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

VFEND прах и разтворител за инфузионен разтвор се предлага в кутия, съдържаща:

VFEND 200 mg прах за инфузионен разтвор:

1 флакон за еднократна употреба от 30 ml от прозрачно стъкло тип I с гумена запушалка и алуминиева обкатка с пластмасово капаче.

VFEND разтворител за инфузионен разтвор в един сак (50 ml):

1 стерилен, обвит с фолио, полипропиленов сак за еднократна употреба.

1 стерилен адаптор за флакон, за еднократна употреба

1 стерилна спринцовка за еднократна употреба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При приготвянето на инфузията използвайте само това което е предоставено в кутията с VFEND прах и разтворител за инфузионен разтвор.

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

Инструкции за разтваряне и употреба:

- Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба и всяко неизползвано количество трябва да бъде изхвърлено.
- За да пригответе VFEND флакон за разтваряне, отстранете пластмасовото капаче от флакона и избършете с антисептик. Поставете адаптора над флакона и натиснете силно надолу, докато флаконът щракне на място. Шипът на адаптора ще проникне през запечатката на флакона.
- Отстранете покривното фолио от сака с VFEND разтворител за инфузионен разтвор (не използвайте ножици или друг остър предмет). Отворете синия порт на инфузионния сак с щракване.
- Прахът VFEND се разтваря като се използва специално градуирана спринцовка, предназначена да изтегли 19 ml от VFEND разтворителя за инфузионен разтвор (Натриев хлорид (0,9%)) от синия порт на инфузионния сак.
- VFEND разтворител за инфузионен разтвор се прибавя към флакона като се отвинти спринцовката от сака, свърже се към адаптора на флакона и след това съдържанието ѝ се изпразни във флакона.
- Това ще осигури обем от 20 ml бистър концентрат, съдържащ 10 mg/ml вориконазол,

който може да бъде изтеглен. Свързаните спринцовка и флакон леко се завъртат, за да се осигури пълното разтваряне на VFEND прах и за да няма видими частици (не разклащайте).

- За разреждане, внимателно обърнете свързаните флакон, адаптор на флакона и спринцовка и изтеглете необходимото количество от разтворения концентрат в спринцовката (вж. таблицата по-долу). Трябва да се използват само бистри разтвори без частици. Да не се прилага на пациента като болус инжекция
- Веднъж след като спринцовката отново се свърже със синия порт на сака за инфузия, съдържанието на спринцовката се изпразва в сака, за да се получи готов разтвор на вориконазол, съдържащ 0,5-4 mg/ml.
- Тогава спринцовката може да бъде отстранена и съдържанието на сака за инфузия да се смеси внимателно като сакът се обърне няколко пъти. Сакът трябва да се прегледа внимателно, за да е сигурно, че няма частици. Тогава спринцовката, флаконът и адапторът на флакона могат да се изхвърлят.

Ако необходимият обем VFEND концентрат, съгласно описанието в таблицата по-долу изисква употребата на няколко флакона, за да осигури подходящата доза за определено телесно тегло, е необходимо да се използват няколко набора за инфузия. За всеки набор трябва да се следват инструкциите за разтваряне, разреждане и прилагане. Всеки набор е за еднократна употреба.

Ако е необходим повече от един флакон, всеки използван индивидуален флакон трябва да бъде прилаган като се използва отделен стерилен сак с натриев хлорид.

За прилагане, отчупващият се порт на дъното на сака трябва да се отвори и свърже към инфузионната линия и обезвъздуши. Съдържанието на сака за инфузия е готово за започване на инфузията.

Сакът за инфузия трябва да бъде проверен, за да е сигурно, че цялото съдържание на сака е влято, особено ако същата венозна линия ще се използва за последваща инфузия на други лекарства. В сака за инфузия не бива да се въвеждат други добавки.

Необходими количества 10 mg/ml VFEND концентрат

Телесно тегло (kg)	Количества VFEND 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)	-	-

На края на листовката за пациента е предоставена допълнителна информация за медицинските специалисти по отношение на употребата на продукта.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/212/027

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

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002

Дата на последно подновяване: 21 февруари 2012

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>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 40 mg/ml прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 40 mg вориконазол (*voriconazole*), когато се разтвори с вода.

Всяка бутилка съдържа 3 g вориконазол.

Помощно вещество с известно действие: всеки ml съдържа 0,54 g захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Бял до почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Лечение на инвазивна аспергилоза,

Лечение на кандидемия при пациенти без неутропения,

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

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

VFEND се предлага и като филмирани таблетки от 50 mg и 200 mg, 200 mg прах за инфузионен разтвор.

Възрастни и подгрупа юноши (12 до 14 години и ≥ 50 kg; 15 до 17 години независимо от телесното тегло)

Лечението трябва да бъде започнато с определената натоварваща доза интравенозен или перорален VFEND, 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	Перорално	
		Пациенти с телесно тегло 40 kg или повече	Пациенти с телесно тегло под 40 kg*
Натоварваща схема на прилагане (първите 24 часа)	6 mg/kg на всеки 12 часа	400 mg на всеки 12 часа	200 mg на всеки 12 часа
Поддържаща доза (след първите 24 часа)	4 mg/kg два пъти дневно	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

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

Адаптиране на дозата

При недостатъчен клиничен отговор на пациента поддържащата доза може да бъде увеличена до 300 mg два пъти дневно за перорално приложение. При пациенти с телесно тегло под 40 kg пероралната доза може да бъде увеличена до 150 mg два пъти дневно.

При неспособност на пациента да понесе лечение с такива високи дози пероралната доза се намалява стъпаловидно с 50 mg до поддържащата доза от 200 mg два пъти дневно (или 100 mg два пъти дневно при пациенти с телесно тегло под 40 kg).

Фенитоин може да бъде приложен едновременно с вориконазол, ако поддържащата перорална доза вориконазол се увеличи от 200 mg на 400 mg два пъти дневно а при пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg, поддържащата доза е повиши от 100 mg на 200 mg два пъти дневно, вж. точки 4.4 и 4.5.

Ако е възможно, комбинацията на вориконазол с рифабутин трябва да се избягва. Ако комбинацията обаче е крайно необходима, поддържащата доза на вориконазол може да се увеличи от 200 mg на 350 mg два пъти дневно, а при пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg, поддържащата доза се повиши от 100 mg на 200 mg перорално 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 еднократно дневно. Когато се спре лечението с вориконазол, първоначалната доза на ефавиренц трябва да се възстанови (вж. точки 4.4 и 4.5).

Деца (2 до <12 години) и млади юноши с ниско телесно тегло (12 до 14 години и <50 kg)
Препоръчителният режим на дозиране е следния:

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

Забележка: Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 112 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 26 имунокомпрометирани юноши на възраст от 12 до < 17 години.

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

Тези препоръки за перорално дозиране при деца са базирани на проучвания, при които VFEND е прилаган като прах за перорална суспензия. Биеквивалентността между праха за перорална суспензия и таблетките не е изследвана в педиатрична популация. Предвид предполагаемото ограничено време на преминаване през стомашно-чревния тракт при деца, абсорбцията на таблетките може да бъде различна при педиатрични в сравнение с възрастни пациенти. Ето защо, се препоръчва употребата на перорална суспензия при деца на възраст от 2-<12 години.

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).

Адаптиране на дозата

В случай, че терапевтичният отговор на пациента е неадекватен, дозата може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg (или със стъпки от 50 mg, ако първоначално е приложена максималната перорална доза от 350 mg). Ако пациентите не могат да понесат лечението, редуцирайте дозата със стъпки от 1 mg/kg (или със стъпки от 50 mg, ако първоначално е приложена максималната перорална доза от 350 mg).

Продължителност на лечението

Лечението трябва да е колкото е възможно по-кратко в зависимост от клиничния и микологичен отговор на пациентите (вж. точка 4.4).

При дългосрочно лечение с продължителност повече от 6 месеца, трябва да се оцени внимателно съотношението полза/риск. (вж. точки 4.4 и 5.1).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на перорално приложения вориконазол не се повлиява при бъбречно увреждане. Следователно при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане не е необходимо адаптиране на пероралната доза (вж. точка 5.2).

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min. Четиричасовият хемодиализен сеанс не отстранява достатъчно количество вориконазол, за да се налага адаптиране на дозата.

Чернодробно увреждане

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

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

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

VFEND 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 чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно проследявани за прояви на лекарствена токсичност (вж. също точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на VFEND 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

VFEND перорална суспензия трябва да се приемат минимум един час преди или един час след хранене.

4.3 Противопоказания

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

Едновременно приложение с CYP3A4 субстрати на терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или хинидин е противопоказано, тъй като повишените 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 на с рифампицин, карбамазепин и фенобарбитал е, тъй като е възможно тези лекарствени продукти да понижат значително плазмените концентрации на вориконазол (вж. точка 4.5).

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

Едновременно приложение с високи дози ритонавир (400 mg и повече два пъти дневно), защото при тази доза ритонавир понижава значително 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 CYP3A4 субстрати, тъй като повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до ерготизъм (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със сиролимус е противопоказано, тъй като съществува вероятност вориконазол да повиши значително 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 VFEND на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също точка 4.8).

Сърдечно-съдови

Вориконазол се свързва с удължаване на QT-интервала. Има редки случаи на *torsades de pointes* при пациенти, приемащи вориконазол, с рискови фактори, които може да са причина за тях, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващи лекарствени продукти. Вориконазол трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с потенциално проаритмични състояния като:

- Вродено или придобито удължаване на QT-интервала
 - Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност
 - Синусова брадикардия
 - Съществуващи симптоматични аритмии
 - Съпътстващи лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала.
- Електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагниемия 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 QT-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).

Чернодробна токсичност

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

Проследяване на чернодробната функция

Пациентите, които получават VFEND, 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 VFEND и най-малко веднъж седмично през първия месец от лечението. Лечението трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност, но ако 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, VFEND 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.

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

Дерматологични нежелани реакции:

Рядко по време на лечение с VFEND пациенти са развили ексфолиативни кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson. При развитие на обрив пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, а при прогресиране на лезиите VFEND трябва да бъде спряно.

Освен това VFEND се свързва с фототоксичност и псевдопорфирия. Препоръчва се пациентите да избягват интензивно или продължително излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с VFEND и да вземат мерки като защитно облекло и слънцезащитни продукти, когато е подходящо.

Дългосрочна терапия

Следните тежки нежелани лекарствени реакции се съобщават във връзка с дългосрочна терапия с VFEND и следователно лекарите трябва да имат предвид необходимостта от ограничаване експозицията на VFEND (вж. точка 4.2 и 5.1): при пациенти с фототоксичност и допълнителни рискови фактори, включително имunosупресия, има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином. В случай на поява на фототоксична реакция, трябва да се потърси мултидисциплинарен съвет и пациентът да се консултира с дерматолог. Трябва да се обмисли прекратяване на приема на VFEND.

При пациенти с трансплантации се съобщава за неинфекциозен периостит с повишени стойности на флуорид и алкална фосфатаза. Ако при пациентът се появи костна болка и се установят радиологични находки, сходни с периостит, трябва да се обмисли прекратяване на VFEND, след мултидисциплинарно обсъждане.

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

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

Рифабутин (CYP450 индуктор)

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

Ритонавир (мощен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

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

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, свързана с метадон, включително удължаване на QTc, тъй като след едновременно приложение с вориконазол е наблюдавано повишение на концентрациите на метадон. Възможно е да се наложи намаляване на дозата на метадон (вж. точка 4.5).

Краткодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се обмисли намаляване на дозата на алфентанил, фентанил и други краткодействащи опиати със сходна на алфентанил структура, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. суфентанил), когато се прилагат едновременно с вориконазол (вж. точка 4.5). Тъй като полуживотът на алфентанил е четирикратно 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, метаболизирани 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)

Едновременното 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).

VFEND перорална суспензия съдържа захароза и не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към фруктоза, дефицит на захараза-изомалтаза или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вориконазол се метаболизира от и инхибира активността на цитохром P450 изоензимите CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Инхибитори или индуктори на тези изоензими могат съответно да повишат или понижат плазмените концентрации на вориконазол и има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани от тези CYP450 изоензими.

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 с 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 QT интервала. Съвместно прилагане е противопоказано и в случаите, когато вориконазол може да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани 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 геометричното средно отношение в рамките на (\leftrightarrow), под (\downarrow) или над (\uparrow) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двустранно взаимодействие. AUC_τ, AUC_t и AUC_{0-∞} представляват площта под кривата 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 за съвместно 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 плазмената концентрация на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Ефавиренц (нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат]</p> <p>Висока доза (400 mg ВД)*</p> <p>Ниска доза (300 mg ВД, прилагани съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Ефавиренц C_{max} ↑ 38%</p> <p>Ефавиренц AUC_{τ} ↑ 44%</p> <p>Вориконазол C_{max} ↓ 61%</p> <p>Вориконазол AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>В сравнение с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц C_{max} ↔ Ефавиренц AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 23% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Прилагане на стандартни дози вориконазол със стандартни дози ефавиренц (400 mg ВД или по-високи) са противопоказани (вж. точка 4.3).</p> <p>Вориконазол може да бъде прилаган съвместно 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).</p>
<p>Ерго алкалоиди (напр., ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е проучено е вероятно вориконазол да повишава плазмените концентрации на ерго-алкалоидите и да водят до ерготизъм.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3)</p>
<p>Рифабутин [моцнен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 350 mg ДД)*</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Вориконазол C_{max} ↓ 69%</p> <p>Вориконазол AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↓ 4% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Рифабутин C_{max} ↑ 195%</p> <p>Рифабутин AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} ↑ 104% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Съвместно прилагане на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва освен ако ползата не превъзхожда риска.</p> <p>Поддържащата доза на вориконазол може да бъде 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>Внимателното проследяване на кръвните показатели и нежеланите реакции към рифабутин (напр. увеит) са препоръчителни при едновременно прилагане на рифабутин с вориконазол.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Рифампицин (600 mg ВД) [моцнен CYP450 индуктор]	Вориконазол C_{max} ↓ 93% Вориконазол AUC _τ ↓ 96%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Ритонавир (протеазен инхибитор) [моцнен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Висока доза (400 mg ДД) Ниска доза (100 mg ДД)*	Ритонавир C_{max} и AUC _τ ↔ Вориконазол C_{max} ↓ 66% Вориконазол AUC _τ ↓ 82% Ритонавир C_{max} ↓ 25% Ритонавир AUC _τ ↓ 13% Вориконазол C_{max} ↓ 24% Вориконазол AUC _τ ↓ 39%	Едновременно приложение на вориконазол и високи дозы ритонавир (400 mg и повече ДД) е противопоказано (вж. точка 4.3). 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.
Жълт кантарион [CYP450 индуктор; индуктор на гликопротеин P] 300 mg ТД (прилагани съвместно с 400 mg еднократна доза вориконазол)	В независимо публикувано проучване, Вориконазол AUC _{0-∞} ↓ 59%	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Еверолимус [CYP3A4 субстрат, субстрат на гликопротеин P]	Въпреки, че не е проучено, е вероятно вориконазол значително да повлиява плазмената концентрация на еверолимус.	Съвместно прилагане на вориконазол и еверолимус не се препоръчва, тъй като вориконазол би могъл значимо да повиши концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).
Флуконазол (200 mg ВД) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C_{max} ↑ 57% Вориконазол AUC _τ ↑ 79% Флуконазол C_{max} НО Флуконазол AUC _τ НО	Понижаване на дозата и/или честотата на вориконазол и флуконазол, което би елиминирало този ефект не е установено. Препоръчително е проследяване за вориконазол-свързани нежелани реакции ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Фенитоин [CYP2C9 субстрати мощен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (едновременно прилагане с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Вориконазол C_{max} ↓ 49% Вориконазол AUC_τ ↓ 69%</p> <p>Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC_τ ↑ 81% Сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C_{max} 34% Вориконазол AUC_τ 39%</p>	<p>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.</p> <p>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).</p>
<p>Антикоагуланти</p> <p>Варфарин (30 mg еднократна доза, прилагана едновременно с 300 mg ДД вориконазол) [CYP2C9 субстрат]</p> <p>Други перорални кумарини (напр., фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Максималното повишаване на протромбиновото време е било приблизително двукратно.</p> <p>Въпреки, че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да предизвика повишаване на протромбиновото време.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи антикоагулационни тестове, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира подходящо.</p>
<p>Бензодиазепини (напр., мидазолам, триазолам, алпразолам) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки, че не е клинично проучено, е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4 и водят до удължаване на седативния ефект.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на бензодиазепините.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
<p>Имуносупресанти [CYP3A4 субстрати]</p> <p>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>При независимо публикувано проучване, сиролимус C_{max} ↑ 6,6-пъти Сиролимус $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11пъти</p> <p>Циклоспорин C_{max} ↑ 13% Циклоспорин AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Такролимус C_{max} ↑ 117% Такролимус AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Съвместно 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. При прекратяване приема на вориконазол, стойностите на циклоспорин трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши както е необходимо.</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. При спиране на лечението с вориконазол е необходимо внимателно проследяване на стойностите на такролимус и дозировката да бъде повишена, както е необходимо.</p>

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Опоици с продължително действие [CYP3A4 субстрати] Оксикодон (10 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Оксикодон C_{max} ↑ 1,7 пъти Оксикодон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-пъти	Трябва да се обмисли намаление на дозата на оксикодон и други опоици с продължително действие, метаболизирани от CYP3A4 (напр., хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на опоид- свързаните нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C_{max} ↑ 31% R- метадон (активен) AUC_{τ} ↑ 47% S-метадон C_{max} ↑ 65% S- метадон AUC_{τ} ↑ 103%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QT 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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Диклофенак C_{max} ↑ 114% Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Омепразол (40 mg ВД)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]	Омепразол C_{max} ↑ 116% Омепразол AUC_{τ} ↑ 280% Вориконазол C_{max} ↑ 15% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 41% 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 доза от 40 mg или повече, се препоръчва дозата на омепразол да бъде намалена наполовина.
Перорални контрацептиви* [CYP3A4 субстрат; CYP2C19 инхибитор] Норетистерон/етинилестрадио л (1 mg/0,035 mg ВД)	Етинилестрадиол C_{max} ↑ 36% Етинилестрадиол AUC_{τ} ↑ 61% Норетистерон C_{max} ↑ 15% Норетистерон AUC_{τ} ↑ 53% Вориконазол C_{max} ↑ 14% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 46%	Препоръчва се проследяване за нежелани лекарствени реакции, свързани с перорални контрацептиви, в допълнение към тези на вориконазол.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Опоици с кратко действие [CYP3A4 субстрати] Алфентанил (20 µg/kg единична доза, прилагана едновременно с налоксон) Фентанил (5 µg/kg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Алфентанил AUC _{0-∞} ↑ 6 пъти В независимо публикувано проучване, Фентанил AUC _{0-∞} ↑ 1,34 пъти	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други опоици с кратко действие, подобни по структура на алфентанил и метаболизирани от CYP3A4 (напр., сулфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други опоидно-свързани нежелани реакции.
Статини (напр., ловастатин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки, че не е клинично проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на статините, които се метаболизират от CYP3A4 и може да доведе до рабдомиолиза.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на статините.
Сулфанилурейни продукти (напр., толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]	Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на сулфанилурейните продукти и причинява хипогликемия.	Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфанилурейните лекарствени продукти.
Винка алкалоиди (напр., винкристин и винбластин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на винка алкалоидите и да води до невротоксичност.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на винка алкалоидите.
Други ХИВ протеазни инхибитори (напр., саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [CYP3A4 субстрати и инхибитори]	Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че вориконазол може да инхибира метаболизма на ХИВ протеазните инхибитори и метаболизма на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от ХИВ протеазните инхибитори.	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.

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр., делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и вориконазол може да инхибира метаболизма на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза.	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.
Циметидин (400 mg ДД) [неспецифичен CYP450 инхибитор, повишаващ стомашното рН]	Вориконазол C _{max} ↑ 18% Вориконазол AUC _t ↑ 23%	Няма корекции на дозата
Дигоксин (0,25 mg ВД) [субстрат на гликопротеин P]	Дигоксин C _{max} ↔ Дигоксин AUC _t ↔	Няма корекции на дозата
Индинавир (800 mg ТД) [CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Индинавир C _{max} ↔ Индинавир AUC _t ↔ Вориконазол C _{max} ↔ Вориконазол AUC _t ↔	Няма корекции на дозата
Макролидни антибиотици Еритромицин (1 g ДД) [CYP3A4 инхибитор] Азитромицин (500 mg ВД)	Вориконазол C _{max} and AUC _t ↔ Вориконазол C _{max} and AUC _t ↔ Ефектът на вориконазол, както върху еритромицин, така и върху азитромицин не е известен.	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 _t ↔	Няма корекции на дозата

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно информация за употребата на VFEND при бременни жени.

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

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

Жени в детородна 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 VFEND.

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

VFEND 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 се основава на интегрирана база данни за безопасност при повече от 2 000 лица (1 655 пациенти в терапевтични проучвания). Те представляват хетерогенна популация, включително пациенти с малигнени хематологични заболявания, инфектирани с HIV пациенти с езофагеална кандидоза или рефрактерни микотични инфекции, не-неутропенични пациенти с кандидемия или аспергилоза и здрави доброволци. Петстотин шестдесет и един (561) пациенти са били лекувани с вориконазол в продължение на повече от 12 седмици, а 136 от тях са получавали вориконазол над 6 месеца.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били зрителни нарушения, пирексия, обрив, повръщане, гадене, диария, главоболие, периферен оток и болки в корема.

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, според системно-органната класификация и честота.

Честотата е представена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), 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	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Гастроентерит, грипоподобно заболяване
Редки	Псевдомембранозен колит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Панцитопения, костно-мозъчна супресия, левкопения, тромбоцитопения, анемия, пурпура
Нечести	Дисеминирана вътресъдова коагулация, агранулоцитоза, лимфаденопатия, еозинофилия
Нарушения на имунната система	
Чести	Синуит
Нечести	Анафилактоидна реакция, свръхчувствителност
Нарушения на ендокринната система	
Нечести	Адренкортикална недостатъчност
Редки	Хипертиреоидизъм, хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия, хипокалиемия
Психични нарушения	
Чести	Депресия, халюцинации, тревожност
Редки	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замаяност, обърканост, тремор, възбуда, парестезии
Нечести	Мозъчен оток, атаксия, диплопия, вертиго, хипоестезия
Редки	Конвулсия, енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, естрапирамидни симптоми, периферна невропатия

Нарушения на очите	
Много чести	Зрителни нарушения (включително замъглено виждане (вж. точка 4.4), промени в цветното виждане и фотофобия)
Нечести	Папиларен едем (вж. точка 4.4), нарушения на зрителния нерв (включително неврит на зрителния нерв, вж. точка 4.4), нистагъм, склерит, блефарит
Редки	Атрофия на зрителния нерв, кръвоизлив на ретината, движение на очната ябълка, мътнини на роговицата
Нарушения на ухото и лабиринта	
Редки	Намаление на слуха, шум в ушите
Сърдечни нарушения	
Много чести	Периферен едем
Нечести	Камерно мъждене, камерна аритмия, синкоп, надкамерна аритмия, надкамерна тахикардия, тахикардия, брадикардия
Редки	<i>Torsades de pointes</i> , камерна тахикардия, пълен атриовентрикуларен блок, бедрен блок, нодален ритъм
Съдови нарушения	
Чести	Тромбофлебит, хипотония, флебит
Редки	Лимфангит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Остър респираторен дистрес-синдром, белодробен оток, респираторен дистрес-синдром, болка в гърдите
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Болка в областта на корема, гадене, повръщане, диария
Нечести	Панкреатит, перитонит, дуоденит, гингивит, глосит, оток на езика, диспепсия, запек
Редки	Промяна на вкуса
Хепато-билиарни нарушения	
Чести	Жълтеница, холестатична жълтеница
Нечести	Чернодробна недостатъчност, хепатит, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза
Редки	Чернодробна кома

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив
Чести	Ексфолиативен дерматит, оток на лицето, реакция на фототоксичност, макулопапулозен обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, хейлит, пруритус, алоpecia, еритем
Нечести	Синдром на Stevens-Johnson, ангионевротичен оток, алергичен дерматит, уртикария, лекарствена свръхчувствителност, псориазис
Редки	Токсична епидермална некролиза, <i>erythema multiforme</i> , дискоиден лупус еритематодес, псевдопорфирия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Болка в гърба
Нечести	Артрит
Редки	Хипертония
С неизвестна честота	Периостит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия
Нечести	Протеинурия, нефрит
Редки	Бъбречна тубулна некроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия
Чести	Реакция/възпаление на мястото на инжектиране, студени тръпки, астения
Изследвания	
Чести	Повишени показатели при чернодробни функционални тестове (включително AST, ALT, алкална фосфатаза, GGT, LDH, билирубин), повишен креатинин в кръвта
Нечести	Удължен QTc-интервал в ЕКГ, повишена урея в кръвта, повишен холестерол в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Промени във вкусовите усещания

В комбинирани данни от три проучвания за биоеквивалентност, включващи употреба на прах за перорална суспензия, е бил регистриран променен вкус във връзка с лечението при 12 лица (14 %).

Зрителни нарушения

При клинични проучвания зрителните нарушения, свързани с лечение с вориконазол са много чести. При тези клинични проучвания, краткосрочни, както и дългосрочни, приблизително 30 % от лицата са получили променени/засилени зрителни възприятия, замъглено виждане, промени в цветното виждане или фотофобия. Зрителните нарушения 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 нарушения по принцип са били леки, рядко са водили до прекратяване на лечението и не са

били свързани с дълготрайни последствия. Зрителните нарушения вероятно са свързани с 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.

Дерматологични реакции

Дерматологичните реакции са били 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 рядко са развивали сериозни кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и *erythema multiforme* по време на лечение с VFEND.

Ако пациентите развият обрив, те трябва да бъдат често проследявани и VFEND да бъде спряно, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност, особено при дълготрайно лечение (вж. точка 4.4).

Чернодробни функционални показатели

Общата честота на клинично значимите отклонения в трансaminaзите в програмата за клинично проучване на вориконазол е 13,4 % (200/1 493) от лицата, лекувани с вориконазол. Отклоненията в чернодробните функционални показатели са претърпели обратно развитие както или по време на лечението без адаптиране на дозата, така и след адаптиране на дозата, включително и спиране на лечението.

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

Педиатрична популация

Безопасността на вориконазол е изследвана при 285 деца на възраст от 2 до < 12 години, които са лекувани с вориконазол при фармакокинетични проучвания (127 педиатрични пациента) и в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*) (158 педиатрични пациента). Профилът на нежеланите реакции при тези 285 педиатрични пациента е бил сходен с този при възрастни. Постмаркетинговите данни предполагат, че може да има повече прояви на кожни реакции (особено еритем) при педиатричната популация в сравнение с при възрастни. При 22 пациента на възраст под 2 години, които са получавали вориконазол в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*), 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 папилоедем (1). Има постмаркетингови съобщения за панкреатит при педиатрични пациенти.

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.

Не е известен антидот на вориконазол.

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min. В случай на предозиране хемодиализата може да помогне за отстраняване на вориконазол 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 Р-450-медирано 14 алфа-ланостерол деметилиране, основна стъпка при ергостероловия биосинтез при гъбите. Акумулирането на 14 алфа-метилстероли корелира с последващата загуба на ергостерол в гъбичната клетъчна мембрана и може да бъде отговорно за противогъбичната активност на вориконазол. Установено е, че вориконазол е по-селективен към гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото към различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайниците.

Фармакокинетични-фармакодинамични взаимодействия

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

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.

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 (с частичен или пълен отговор, вж. по-долу при Клиничен опит) е установена за *Aspergillus spp.*, включително *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida spp.*, включително *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* и ограничен брой *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, *Scedosporium spp.*, включително *S. apiospermum*, *S. prolificans* и *Fusarium spp.*

Други лекувани микотични инфекции (с често частичен или 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*, *Fionsecaea 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.*, *Histoplasma capsulatum*, като при повече от случаите е наблюдавано инхибиране при концентрации на вориконазол в границите от 0,05 до 2 µg/ml.

Беше демонстрирана *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* минималните инхибиращи концентрации (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	
Други <i>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*. Този понижен отговор обаче не корелира с повишените МИК.

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 аспергилозна с лоша прогноза

Вориконазол има *in vitro* фунгицидна активност срещу *Aspergillus spp.* В рандомизирано, многоцентрово открито проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици, е установено, че първичното лечение на острата инвазивна аспергилоза с вориконазол е ефикасно и свързано с по-добра преживяемост спрямо конвенционалното лечение с амфотерицин В. 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 седем дни. След това може да се премине на лечение с перорална форма в доза от 200 mg на 12 часа. Средната продължителност на лечението с интравенозен вориконазол е била 10 дни (диапазон от 2-85 дена). След лечение с интравенозен вориконазол, средната продължителност на лечението с перорален вориконазол е била 76 дена (диапазон от 2-232 дена).

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

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

Проучванията са включвали аспергилоза на мозъка, синусите, белите дробове и дисеминирана аспергилоза при пациенти с трансплация 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 пет в групата, лекувана с амфотерицин В, последван от флуконазол, са имали микологично доказана инфекция на дълбоките тъкани. Пациенти с бъбречна недостатъчност са били изключени от това проучване. Средната продължителност на лечението е била 15 дни и в двете терапевтични рамена. В първичния анализ успешният терапевтичен отговор (оценката е направена от Комисия за анализ на данните (*Data Review Committee [DRC]*) на сляпо спрямо изпитвания лекарствен продукт) се дефинира като обратно развитие/подобрене на всички клинични белези и симптоми на инфекция с ерадикация на *Candida* от кръвта и инфектираните дълбоки тъкани 12 седмици след края на лечението. Пациентите, които не са били оценени 12 седмици след края на лечението, са били причислени към категорията неуспешно лечение. В този анализ успешен терапевтичен отговор е отчетен при 41% от пациентите и в двете терапевтични рамена.

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

показали терапевтичен успех при съответно 65 % и 71 % от пациентите. Оценката на изследователя за успешен резултат във всеки от тези срокове е показана в следващата таблица.

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

Сериозни рефрактерни *Candida* инфекции

Проучването включва 55 пациенти със сериозни рефрактерни системни *Candida* инфекции (включително кандидемия, дисеминирана и други инвазивни кандидози), при които предходно антимиотично лечение, по-специално с флуконазол, е било неефективно. Успешен терапевтичен отговор е наблюдаван при 24 пациенти (при 15 – пълен, а при 9 – частичен). При флуконазол-резистентни шамове, 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 бил 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 двама от тях е отчетен успешен резултат.

Мнозинството от пациентите, лекувани с вориконазол за горепосочените редки инфекции, са били с непоносимост или рефрактерност към предшестващото антимиотично лечение.

Продължителност на лечението

В клинични проучвания 561 пациенти са лекувани с вориконазол за повече от 12 седмици, като 136 пациенти са получавали вориконазол над 6 месеца.

Педиатрична популация

Лечение с вориконазол е провеждано при 61 педиатрични пациенти на възраст от 9 месеца до 15 години с доказана или вероятна инвазивна микотична инфекция. Тази популация включва 34 пациенти на възраст от 2 до < 12 години и 20 пациенти на възраст 12-15 години.

При мнозинството от тях (57/61) предшестващите антимиотични лечения са били неуспешни. Терапевтичните проучвания включват 5 пациенти на възраст 12-15 години, останалите пациенти са получили вориконазол в програми с милосърдна цел (compassionate use programs). Подлежащите заболявания при тези пациенти са били злокачествени хематологични

заболявания и апластична анемия (27 пациенти) и хронична грануломатоза (14 пациенти). Най-честата лекувана микотична инфекция е била аспергилоза (43/61; 70 %).

Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QT-интервала

Едно плацебо-контролирано, рандомизирано кръстосано проучване с единична доза е проведено с цел оценка на ефекта върху QT 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 3 тази на mg/kg i.v. Перорална поддържаща доза от 300 mg (или 150 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 4 mg/kg i.v. Ако се приложат препоръчаните интравенозни или перорални натоварващи дози в рамките на първите 24 часа от приложението се достигат плазмени концентрации, близки до стационарните. Без приложение на натоварваща доза натрупването се осъществява чрез многократно приложение два пъти дневно, при което стационарни 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. Свързането с плазмените протеини е 58 %. Пробите от гръбначно-мозъчна течност на осем пациенти, включени в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*), са показали установими концентрации от вориконазол при всички пациенти.

Биотрансформация

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

Различията във фармакокинетиката на вориконазол между отделните индивиди са големи.

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

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

Елиминиране

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

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

Терминалният полуживот на вориконазол зависи от приложената доза и е приблизително 6 часа при 200 mg (перорална) доза. Поради нелинейната фармакокинетика терминалният полуживот няма значение за предопределянето 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 необходима корекция на дозата в зависимост от половата принадлежност.

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 необходима (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Препоръчителните дози при деца и юноши се базират на популационен фармакокинетичен анализ на данни, получени от 112 имунокомпрометирани педиатрични пациента 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 праха за перорална суспензия) от 4 mg/kg, 6 mg/kg и 200 mg два пъти дневно. Натоварващите интравенозни дози от 6 mg/kg i.v. два пъти дневно през първия ден, последвани от 4 mg/kg интравенозна доза два пъти дневно и 300 mg перорални таблетки два пъти дневно са били оценени при едно фармакокинетично проучване при юноши. По-голяма вариабилност между пациентите е наблюдавана при педиатрични пациенти, в сравнение с възрастни.

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

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

Експозициите на вориконазол при болшинството от пациентите в юношеска възраст са били сравними с тези при възрастни, получаващи същите дозировки. Въпреки това, при някои млади юноши, с тегло по-ниско от това при възрастни, се наблюдава по-малка експозиция. Възможно е метаболизирането на вориконазол при тези индивиди да е по-сходно до това при деца, отколкото при 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

В едно проучване с еднократна перорална доза (200 mg) при лица с нормална бъбречна функция и леко (креатининов клирънс 41-60 ml/min) до тежко (креатининов клирънс < 20 ml/min) бъбречно увреждане фармакокинетиката на вориконазол не е била значимо повлияна от бъбречното увреждане. Свързването на вориконазол с плазмените протеини е било сходно при лица с различни степени на бъбречно увреждане. Вж. препоръките за дозиране и проследяване, изложени в 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. препоръките за дозиране и проследяване, изложени в точки 4.2 и 4.4.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Репродуктивни проучвания показват, че вориконазол е тератогенен при плъхове и ембриотоксичен при зайци при системни експозиции, равни на тези, получени при хора в терапевтични дози. В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове при експозиции, по-ниски от тези, получени при хора в терапевтични дози, вориконазол е увеличил продължителността на гестацията и родовата дейност и е предизвикал дистокия с последваща майчина смъртност и понижена перинатална преживяемост на новородените. Ефектите върху периода на раждане са вероятно медиирани от видово-специфични механизми, включително понижаване на естрадиоловите нива и съответстват на тези, наблюдавани при други азолови антимикотични средства. Прилагането на вориконазол не е довело до увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове при експозиции, подобни на тези, получени при хора при терапевтични дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Титанов диоксид (E171)
Ксантанова гума
Натриев цитрат
Лимонена киселина, безводна
Натриев бензоат (E211)

Натурален портокалов аромат

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години.

Срокът на годност на разтворената суспензия е 14 дни.

Разтворената суспензия: Да не се съхранява над 30°C, да не се съхранява в хладилник или замръзва.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след реконституиране вж. точка 6.3.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Една бутилка от 100 ml от полиетилен с висока плътност (HDPE) (с полипропиленова защитена капачка) съдържа 45 g прах за перорална суспензия.

Опаковката съдържа също мерителна чашка (с черта съответстваща на 23 ml), 5 ml перорална спринцовка и адаптер на бутилката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Инструкции за приготвяне:

1. Почукайте капачката на бутилката, за да освободи праха.
2. Измерете 23 ml вода, като напълните мерителната чашка до ръба на маркираната върху нея линия. Налейте водата в бутилката. С помощта на чашката измерете още 23 ml вода и я добавете към тази в бутилката.
3. Разклащайте енергично затворената бутилка в продължение на около 1 минута.
4. Отстранете защитната капачка. Вкарайте чрез натиск адаптора в гърлото на бутилката.
5. Поставете пак капачката на бутилката.
6. Напишете срока на годност на приготвената суспензия върху етикета на бутилката (сроктът на годност на приготвената суспензия е 14 дни).

След разтваряне обемът на суспензията е 75 ml, което съответства на използваем обем от 70 ml.

Инструкции за употреба:

Преди всяка употреба разклащайте затворената бутилка с приготвената суспензия в продължение на приблизително 10 секунди.

Веднъж приготвена, пероралната суспензия VFEND трябва да бъде прилагана само с помощта на пероралната спринцовка, съдържаща се във всяка опаковка. За по-подробни инструкции за употреба прочетете листовката за пациента.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/212/026

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

Дата на първо разрешаване: 21 март 2002

Дата на последно подновяване: 21 февруари 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Таблетки

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35
D-89257 Illertissen
Германия

Прах за инфузионен разтвор и прах за перорална суспензия:

Pfizer PGM
Zone Industrielle
29 Route des Industries
37530 Rocé-Sur-Cisse
Франция

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПДБ

Цикълът на ПДБ за лекарствения продукт трябва да следва годишен цикъл, ако СНМР не одобри друго.

- **УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Блистер за 50 mg филмирани таблетки – опаковка по 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 50 mg филмирани таблетки
Вориконазол

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

Всяка таблетка съдържа 50 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Запечатана опаковка.
Не използвайте, ако опаковката е отворена.

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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/I/02/212/001 2 филмирани таблетки
EU/I/02/212/002 10 филмирани таблетки
EU/I/02/212/003 14 филмирани таблетки
EU/I/02/212/004 20 филмирани таблетки
EU/I/02/212/005 28 филмирани таблетки
EU/I/02/212/006 30 филмирани таблетки
EU/I/02/212/007 50 филмирани таблетки
EU/I/02/212/008 56 филмирани таблетки
EU/I/02/212/009 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

VFEND 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер фолио за 50 mg филмирани таблетки (за всички блистери)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 50 mg филмирани таблетки
Вориконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd. (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична опаковка за бутилка и етикет за бутилката за 50 mg филмирани таблетки – опаковка по 2, 30, 100

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 50 mg филмирани таблетки
Вориконазол

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

Всяка таблетка съдържа 50 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация, прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/I/02/212/010 2 филмирани таблетки
EU/I/02/212/011 30 филмирани таблетки
EU/I/02/212/012 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

VFEND 50 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка за блистер 200 mg филмирани таблетки – опаковка по 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 200 mg филмирани таблетки
Вориконазол

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

Всяка таблетка съдържа 200 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

Запечатана опаковка.
Не използвайте, ако опаковката е отворена.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/I/02/212/013 2 филмирани таблетки
EU/I/02/212/014 10 филмирани таблетки
EU/I/02/212/015 14 филмирани таблетки
EU/I/02/212/016 20 филмирани таблетки
EU/I/02/212/017 28 филмирани таблетки
EU/I/02/212/018 30 филмирани таблетки
EU/I/02/212/019 50 филмирани таблетки
EU/I/02/212/020 56 филмирани таблетки
EU/I/02/212/021 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

VFEND 200 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер фолио за 200 mg филмирани таблетки (за всички блистери)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 200 mg филмирани таблетки
Вориконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Ltd. (като лого на ПРУ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична опаковка за бутилка и етикет за бутилката от 200 mg филмирани таблетки – опаковка по 2, 30, 100

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 200 mg филмирани таблетки
Вориконазол

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

Всяка таблетка съдържа 200 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/I/02/212/022 2 филмирани таблетки
EU/I/02/212/023 30 филмирани таблетки
EU/I/02/212/024 100 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

VFEND 200 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 200 mg прах за инфузионен разтвор
Вориконазол

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

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол.
След реконституиране, всеки ml съдържа 10 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор
1 флакон

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

Преди употреба прочете листовката.
Да се реконституира и разрези преди приложение.
Само за интравенозно приложение.
Не се прилага под формата на болус инжекция.
Флакон за еднократна употреба
Да се прилага при максимална скорост на инфузията от 3 mg/kg на час.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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:
Срок на годност след разтваряне: 24 часа, когато се съхранява при 2°C- 8°C

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/I/02/212/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 200 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
Вориконазол

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

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол.
След разтваряне, всеки ml съдържа 10 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

50 ml сак за инфузия съдържа 0,9% натриев хлорид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа:

1 флакон VFEND прах за инфузионен разтвор (флакон за еднократна употреба)

1 външна обвивка

1 адаптор за флакон

1 спринцовка

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

Преди употреба прочете листовката.

Да се разтвори и разрежи преди приложение.

Само за интравенозно приложение.

Да не се прилага под формата на болус инжекция.

Да не се смесва с други продукти

Да се прилага при максимална скорост на инфузията от 3 mg/kg на час.

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:

Срок на годност след разтваряне: 24 часа, когато се съхранява при 2°C- 8°C

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**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**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/212/XXX

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Указания за употреба – моля следвайте пиктограмите за указания за употребата на продукта.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона

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

VFEND 200 mg прах за инфузионен разтвор
Вориконазол
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да се разтвори и разрежи преди употреба – вижте листовката.
Да се прилага при максимална скорост на инфузията от 3 mg/kg на час.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg (10 mg/ml)

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на външната обвивка

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

Разтворител за VFEND прах за инфузионен разтвор
Натриев хлорид 0,9% във вода за инжекции
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да не се прилага под формата на болус инжекция.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 40 mg/ml прах за перорална суспензия
Вориконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 ml от разтворената суспензия съдържа 40 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също и захароза. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия
1 бутилка от 45 g Мерителна чашка (разграфена да показва 23 ml), 5 ml перорална спринцовка и адаптор

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

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение след разтваряне.
Разклатете бутилката приблизително 10 секунди преди употреба.
Използвайте пероралната спринцовка, приложена в опаковката, за да измерите правилната доза.

Инструкции за разтваряне:
Натиснете капачката на бутилката, за да освободи праха.
Добавете 46 ml вода и разклатете енергично в продължение на около 1 минута.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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:

Всяко оставащо количество суспензия трябва да бъде изхвърлено 14 дни след разтваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Прах:: да се съхранява в хладилник преди разтваряне.

За приготвената перорална суспензия:

Да не се съхранява над 30°C .

Да не се съхранява в хладилник или замръзвава.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

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**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/212/026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

VFEND 40 mg/ml

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ
ОПАКОВКИ**

Бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 40 mg/ml прах за перорална суспензия
Вориконазол

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

1 ml от разтоената суспензия съдържа 40 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също и захароза. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия
45 g

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

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение след разтваряне.
Разклатете бутилката приблизително 10 секунди преди употреба.
Използвайте пероралната спринцовка, приложена в опаковката, за да измерите правилната доза.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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:
Всяко оставащо количество суспензия трябва да бъде изхвърлено 14 дни след разтваряне.
Срок на годност на разтворената суспензия:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Прах: да се съхранява в хладилник преди разтваряне.

За разтворената перорална суспензия:

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник или замръзва.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

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**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/I/02/212/026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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.]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

VFEND 50 mg филмирани таблетки VFEND 200 mg филмирани таблетки 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 или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява VFEND и за какво се използва

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

Той се използва 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 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).

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

Това лекарство трябва да се приема само под лекарски контрол.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете VFEND

Не приемайте VFEND

- Ако сте алергични към вориконазол или към някоя от останалите съставки във VFEND (изброени в точка 6).

Много важно е да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате в момента или сте приемали преди това други лекарства, дори и такива, които се купуват без рецепта или растителни лекарствени продукти.

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

- 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 нагоре 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)
- Сиролimus (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 преди да приемете VFEND, 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 VFEND. Вашият лекар също така трябва да проследява чернодробната Ви функция чрез кръвни тестове, докато се лекувате с VFEND.
- Ви е известно, че имате кардиомиопатия, неравномерен сърдечен ритъм, забавен сърдечен ритъм или нарушения в електрокардиограмата (ЕКГ), наречени „синдром на удължения QT-интервал”.

Трябва да избягвате 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 слънчезащитни продукти, тъй като чувствителността на кожата към слънчевите УВ лъчи може да се повиши.

Докато се лекувате с VFEND:

- Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите тежък кожен обрив или мехури или болка в костите.
- Вашият лекар трябва да проследява функционирането на черния Ви дроб и бъбреците чрез кръвни тестове.

Деца и подрастващи

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

Други лекарства и VFEND:

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Някои лекарства, приети по едно и също време с VFEND, могат да повлияят на действието на VFEND или VFEND може да повлияе на тяхното действие.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следните лекарства, тъй като лечение с VFEND 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 следващите лекарства, тъй като лечение с VFEND 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 VFEND 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 VFEND все още имат желаните ефекти:

- 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)
- Сулфанилурейни 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 VFEND докато използвате перорални контрацептиви може да имате нежелани реакции като гадене и менструални нарушения)
- Винка алкалоиди (напр. винкристин и винбластин) (използват се при лечение на рак)
- Индинавир и други HIV протеазни инхибитори (използват се за лечение на HIV инфекция)
- Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц, делавирдин, неврапин) (използват се за лечение на HIV инфекция) (някои дози ефавиренц НЕ могат да се прилагат едновременно с VFEND)
- 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 (например 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

VFEND не трябва да бъде приеман 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 VFEND.

VFEND не трябва да бъде употребяван при кърмене. Помолете Вашия лекар или фармацевт за съвет преди да започнете да употребявате каквото и да е лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

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

VFEND съдържа лактоза

Ако Вашия лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете VFEND.

3. Как да приемате VFEND

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

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

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

	Таблетки	
	Пациенти с телесно тегло 40 kg или повече	Пациенти с телесно тегло под 40 kg
Доза за първите 24 часа (натоварваща доза)	400 mg на всеки 12 часа за първите 24 часа	200 mg на всеки 12 часа за първите 24 часа
Доза след първите 24 часа (поддържаща доза)	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

В зависимост от Вашия отговор към лечението Вашият лекар може да увеличи дневната доза до 300 mg 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:

	Таблетки	
	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)	Вашето лечение ще започне под формата на инфузия	400 mg на 12 часа през първите 24 часа
Доза след първите 24 часа (поддържаща доза)	9 mg/kg два пъти дневно (максимална доза 350 mg два пъти дневно)	200 mg два пъти дневно

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

Таблетки трябва да се дават само ако детето е в състояние да гълта таблетки.

Приемайте Вашата таблетка поне един час преди или един час след хранене. Глътнете таблетката цяла с малко вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза VFEND:

Ако сте приели повече таблетки от предписаното (или ако някой друг приеме от Вашите таблетки), Вие трябва да потърсите медицински съвет или да отидете до най-близкото спешно отделение незабавно. Вземете с Вас кутията с VFEND таблетки. Може да изпитате необичайна непоносимост към светлина, в резултат от приемане на повече VFEND от необходимото.

Ако сте пропуснали да приемете VFEND:

Важно е да приемате редовно Вашите таблетки VFEND по едно и също време всеки ден. Ако пропуснете да вземете една доза, вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на VFEND:

Доказано е, че приема на всички дози в точното време може да увеличи значително ефективността на Вашето лекарство. Следователно е важно освен ако Вашият лекар не Ви инструктира да спрете лечението, да продължавате да вземате VFEND точно по начина описан по-горе.

Продължавайте да приемате VFEND, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Не спирайте лечението по-рано, защото е възможно инфекцията Ви да не бъде излекувана. При пациентите с отслабена имунна система или тези с упорити инфекции, може да се наложи по-продължително лечение, за да се предотврати повторно развитие на инфекцията.

Ако лечението с VFEND бъде спряно от Вашия лекар, Вие няма да усетите никакви ефекти.

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

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 VFEND и незабавно потърсете лекар

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

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

- Зрителни нарушения (промени в зрението)
- Треска
- Обрив
- Гадене, повръщане, диария
- Главоболие
- Отоци по крайниците
- Болки в стомаха

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души) са:

- Грипоподобни симптоми, възпаление на синусите, втрисане, слабост
- Анемия
- Нисък брой клетки, наречени тромбоцити, които помагат на кръвта да се съсери, нисък брой от някои видове бели кръвни клетки или на всички видове кръвни клетки, червено или пурпурно оцветяване на кожата, което може да бъде предизвикано от нисък брой тромбоцити, други промени на кръвните клетки
- Ниска кръвна захар, нисък калий в кръвта
- Безпокойство, депресия, изтръпване, обърканост, замаяност, възбуда, халюцинации и неврологични симптоми
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително много силно сърцебиене, много бавно сърцебиене, отпадналоост
- Ниско кръвно налягане, възпаление на вените (което може да бъде свързано с образуване на кръвен съсирек)
- Затруднено дишане, болка в гърдите, задръжка на течност в белите дробове
- Жълтеница, зачервяване на кожата
- Оток на устните или лицето
- Алергични реакции (понякога тежки), включително широко разпространен мехурчест обрив и лющене на кожата, тежка кожна реакция след излагане на светлина или слънце
- Сърбеж
- Опадане на косата
- Болка в гърба
- Бъбречна недостатъчност, кръв в урината, промени в кръвните тестове на бъбречната функция
- Промени в кръвните тестове за чернодробната функция
- Възпаление на стомашно-чревния тракт

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души) са:

- Увеличени лимфни жлези (понякога болезнени)
- Повишен брой на тип бели кръвни клетки, което може да е свързано с алергична реакция, нарушение на кръвосъсирващата система
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително ускорен или забавен сърдечен ритъм, припадък
- Потисната функция на надбъбречната жлеза
- Проблеми с координацията
- Оток на мозъка
- Двойно зрение, болка и възпаление на очите и клепачите, неволно движение на окото
- Намалена чувствителност към допир
- Запек, възпаление на горната част на тънкото черво, лошо храносмилане, панкреатит, перитонит
- Възпаление на венците
- Оток и възпаление на езика
- Увеличен черен дроб, хепатит, чернодробна недостатъчност, заболяване на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- Болка в ставите
- Възпаление на бъбреците, белтък в урината
- Отклонение в електрокардиограмата (ЕКГ)
- Промени в биохимичните изследвания на кръвта
- Кожен обрив, който може да доведе до тежък обрив с образуване на мехури и лющене на кожата
- Подуване и възпаление на кожата, обриви, зачервяване и раздразнение на кожата

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

- Безсъние
- Затруднено чуване, звънене в ушите
- Променен вкус
- Повишение на мускулния тон, мускулна слабост, причинена от отклонения в отговора на имунната система
- Променена мозъчна функция, паркинсон-подобни симптоми, гърчове, увреждане на нерви, водещо до изтръпване, болка, мравучкане или парене по дланите и стъпалата
- Тежка, продължителна или кървава диария, свързана с коремна болка или треска
- Свърхактивна или недостатъчно активна щитовидна жлеза
- Увреждане на очния нерв водещо до нарушено зрение, кръвоизливи в очите, необичайно движение на очите, помътняване на роговицата
- Бъбречни нарушения
- Нарушения на сърдечния ритъм, включително ускорен или забавен сърдечен ритъм
- Лимфна инфекция, загуба на съзнание в резултат на чернодробна недостатъчност

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

Ако някоя от тези нежелани реакции продължава или Ви безпокои, моля, споделете това с Вашия лекар.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате VFEND

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

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 VFEND:

- Активната съставка е вориконазол.
- Всяка таблетка съдържа 50 mg вориконазол (за VFEND 50 mg филмирани таблетки) или 200 mg вориконазол (за VFEND 200 mg филмирани таблетки).
- Другите съставки са лактоза монохидрат, прежелатинирано нишесте, кроскармелоза натрий, повидон и магнезиев стеарат, които образуват ядрото на таблетката и хипромелоза, титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат и глицеролов триацетат, които образуват филмовата обвивка.

Как изглежда VFEND и какво съдържа опаковката

VFEND 50 mg филмирани таблетки се предлагат под формата на бели до белезникави кръгли филмирани таблетки, означени с надпис "Pfizer" от едната страна и "VOR50" на обратната страна.

VFEND 200 mg филмирани таблетки се предлагат под формата на бели до белезникави, с форма на капсули филмирани таблетки, означени с надпис “Pfizer” от едната страна и “VOR200” на обратната страна.

VFEND 50 mg филмирани таблетки и 200 mg филмирани таблетки са налични в опаковки от 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 100.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Великобритания.

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35
D-89257 Illertissen
Германия

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

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 152 11 400

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL

Filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Дата на последно одобрение на листовката {MM /TTTT}.

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

Листовка: информация за потребителя

VFEND 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 или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява VFEND и за какво се използва

VFEND съдържа активното вещество вориконазол. VFEND е противогъбичен лекарствен продукт. Той действа като унищожавач 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 ненеутропенични 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).

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

Това лекарство трябва да се прилага само под лекарски контрол.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете VFEND

Не използвайте VFEND

- Ако сте алергични към вориконазол или към някоя от останалите съставки във VFEND (изброени в точка 6).

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

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

- 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 нагоре 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 преди да използвате VFEND, ако:

- Сте имали алергична реакция към други азоли.
- Стратате или сте страдали от чернодробно заболяване. Ако имате чернодробно заболяване, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза VFEND. Вашият лекар също така трябва да проследява чернодробната Ви функция чрез кръвни тестове, докато се лекувате с VFEND.
- Ви е известно, че имате кардиомиопатия, неравномерен сърдечен ритъм, забавен сърдечен ритъм или нарушения в електрокардиограмата (ЕКГ), наречени „синдром на удължения QT-интервал”.
Трябва да избягвате 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 слънчезащитни продукти, тъй като чувствителността на кожата към слънчевите УВ лъчи може да се повиши.

Докато се лекувате с VFEND:

- Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите тежък кожен обрив или мехури или болка в костите.
- Вашият лекар трябва да проследява функционирането на черния Ви дроб и бъбреците чрез кръвни тестове.

Деца и подрастващи

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

Други лекарства и VFEND:

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Някои лекарства, приети по едно и също време с VFEND, могат да повлияят на действието на VFEND или VFEND може да повлияе на тяхното действие.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следващите лекарства, тъй като лечение с VFEND 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 VFEND 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 VFEND 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 VFEND все още имат желаните ефекти:

- 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)
- Сулфанилурейни 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 VFEND докато използвате перорални контрацептиви може да имате нежелани реакции като гадене и менстуални нарушения)
- Винка алкалоиди (напр. винкристин и винбластин) (използват се при лечение на рак)
- Индинавир и други HIV протеазни инхибитори (използват се за лечение на HIV инфекция)
- Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц, делавирдин, неврапин) (използват се за лечение на HIV инфекция) (някои дози ефавиренц НЕ могат да се прилагат едновременно с VFEND)
- Метадон (използва се за лечение на пристрастяване към хероин)
- Алфентанил и фентанил и други краткочействащи опиати като суфентанил (обезболяващи, използвани в хирургични процедури)
- Оксикодон и други дългодействащи опиати като хидрокодон (използван при умерена до силна болка)
- Нестероидни противовъзпалителни средства (например 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:

VFEND не трябва да бъде приеман 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 VFEND.

VFEND не трябва да бъде употребяван при кърмене. Помолете Вашия лекар или фармацевт за съвет преди да започнете да употребявате каквото и да е лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

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

VFEND съдържа натрий:

Всеки флакон VFEND съдържа 217,6 mg натрий за флакон. Това трябва да се има предвид, ако сте на стриктно контролирана натриева диета.

3. Как да приемате VFEND

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

Вашият лекар ще определи Вашата доза в зависимост от телесното 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.

VFEND прах за инфузионен разтвор ще бъде разтворен и разреден до необходимата концентрация от Вашия болничен фармацевт или медицинска сестра. (Моля, погледнете 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 е пропусната доза VFEND

Тъй като Вие ще получавате лекарството под медицински контрол, вероятността за пропускане на доза е малка. Все пак, съобщете на Вашия лекар или фармацевт, ако мислите, че определена доза е била пропусната.

Ако сте спрели приема на VFEND:

Лечението с VFEND ще бъде с продължителност определена от Вашия лекар, но продължителността на лечение с VFEND прах за инфузионен разтвор 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.

Ако лечението с VFEND бъде спряно от Вашия лекар, Вие няма да усетите никакви ефекти.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

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 VFEND 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 нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

- Зрителни нарушения (промени в зрението)
- Треска
- Обрив
- Гадене, повръщане, диария
- Главоболие
- Отоци по крайниците
- Болки в стомаха

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души) са:

- Грипоподобни симптоми, възпаление на синусите, втрисане, слабост
- Анемия
- Нисък брой клетки, наречени тромбоцити, които помагат на кръвта да се съсери, нисък брой от някои видове бели кръвни клетки или на всички видове кръвни клетки, червено или пурпурно оцветяване на кожата, което може да бъде предизвикано от нисък брой тромбоцити, други промени на кръвните клетки

- Ниска кръвна захар, нисък калий в кръвта
- Безпокойство, депресия, изтръпване, обърканост, замаяност, възбуда, халюцинации и неврологични симптоми
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително много силно сърцебиене, много бавно сърцебиене, отпадналост
- Ниско кръвно налягане, възпаление на вените (което може да бъде свързано с образуване на кръвен съсирек)
- Затруднено дишане, болка в гърдите, задръжка на течност в белите дробове
- Жълтеница, зачервяване на кожата
- Оток на устните или лицето
- Алергични реакции (понякога тежки), включително широко разпространен мехурчест обрив и лющене на кожата, тежка кожна реакция след излагане на светлина или слънце
- Сърбеж
- Опадане на косата
- Болка в гърба
- Бъбречна недостатъчност, кръв в урината, промени в кръвните тестове на бъбречната функция
- Промени в кръвните тестове за чернодробната функция
- Възпаление на стомашно-чревния тракт

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души) са:

- Увеличени лимфни жлези (понякога болезнени)
- Повишен брой на тип бели кръвни клетки, което може да е свързано с алергична реакция, нарушение на кръвосъсирващата система
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително ускорен или забавен сърдечен ритъм, припадък
- Потисната функция на надбъбречната жлеза
- Проблеми с координацията
- Оток на мозъка
- Двойно зрение, болка и възпаление на очите и клепачите, неволно движение на окото
- Намалена чувствителност към допир
- Запек, възпаление на горната част на тънкото черво, лошо храносмилане, панкреатит, перитонит
- Възпаление на венците
- Оток и възпаление на езика
- Увеличен черен дроб, хепатит, чернодробна недостатъчност, заболяване на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- Болка в ставите
- Възпаление на бъбреците, белтък в урината
- Отклонение в електрокардиограмата (ЕКГ)
- Промени в биохимичните изследвания на кръвта
- Кожен обрив, който може да доведе до тежък обрив с образуване на мехури и лющене на кожата
- Подуване и възпаление на кожата, обриви, зачервяване и раздразнение на кожата

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

- Безсъние
- Затруднено чуване, звънене в ушите
- Променен вкус
- Повишение на мускулния тон, мускулна слабост, причинена от отклонения в отговора на имунната система
- Променена мозъчна функция, паркинсон-подобни симптоми, гърчове, увреждане на нерви, водещо до изтръпване, болка, мравучкане или парене по дланите и стъпалата.
- Тежка, продължителна или кървава диария, свързана с коремна болка или треска
- Свърхактивна или недостатъчно активна щитовидна жлеза
- Увреждане на очния нерв водещо до нарушено зрение, кръвоизлив в очите, необичайно

- движение на очите, помътняване на роговицата
- Бъбречни нарушения
- Нарушения на сърдечния ритъм, включително ускорен или забавен сърдечен ритъм
- Лимфна инфекция, загуба на съзнание в резултат на чернодробна недостатъчност

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

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

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате VFEND

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

След приготвяне на разтвора VFEND трябва да бъде употребяван веднага, но при нужда може да бъде съхраняван до 24 часа при температура 2°C – 8°C (в хладилник). Разтвореният VFEND трябва да бъде разреден със съвместим инфузионен разтвор преди инфузията. (Моля, прочетете допълнителната информация дадена в края на тази листовка)

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 VFEND:

- Активната съставка е вориконазол.
- Другата съставка е сулфобутилетер бета циклодекстрин натрий. 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 (вж. информацията в края на тази листовка).

Как изглежда VFEND и какво съдържа опаковката

VFEND се предлага в стъклен флакон за еднократна употреба като прах за инфузионен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба:

Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Великобритания.

Производител на VFEND:

Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce-sur-Gisse, Франция.

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

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Дата на последно одобрение на листовката {MM /ГГГГ}.

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

Следващата информация е предназначена само за медицински или здравни специалисти:

Информация относно разтварянето и разреждането

- VFEND прах за инфузионен разтвор трябва първо да бъде разтворен или в 19 ml вода за инжекции, или в 19 ml 9 mg/ml (0.9%) Натриев хлорид инфузионен разтвор, за да се получи възможно за изтегляне количество 20 ml бистър концентрат, съдържащ 10 mg/ml вориконазол.
- Изхвърлете флакона с VFEND, ако не се създава вакуум, който избутва разтворителя във флакона.
- Препоръчва се употребата на стандартна 20 ml спринцовка (не-автоматична), която дава възможност за осигуряване на точното количество (19,0 ml) вода за инжекции или 9 mg/ml (0.9%) Натриев хлорид инфузионен разтвор.
- След това, необходимото количество концентриран разтвор се добавя към някой от препоръчаните инфузионни разтвори, изброени по-долу, за да се получи крайният разтвор на VFEND, който съдържа от 0,5 до 5 mg/ml вориконазол.
- Този лекарствен продукт е предназначен единствено за еднократна употреба и всяко количество неизползван разтвор трябва да бъде изхвърлено, като трябва да се употребяват само бистри разтвори без частици в тях.
- Не е предназначен за приложение под формата на болус.
- Относно условията на съхранение, моля вижте раздел 5 „Как да съхранявате VFEND”.

Необходими количества 10 mg/ml VFEND концентрат

Телесно тегло (kg)	Количества VFEND 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)	-	-

VFEND представлява еднократна лиофилизирана доза без консервант. Следователно, от микробиологична гледна точка приготвеният разтвор трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва незабавно, отговорност за срока и условията на съхранение на приготвения разтвор преди употреба носи потребителят, а нормално срокът не трябва да бъде по-дълъг от 24 часа при условие че температурата на съхранение е от 2°C до 8°C, освен ако приготвянето на разтвора е било направено в контролирани и валидирани асептични условия.

Съвместими инфузионни разтвори:

Приготвеният разтвор може да бъде разреден с:
 Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен за инфузия
 Смесен разтвор на натриев лактат интравенозен разтвор

5% глюкоза и разтвор на Рингер-лактат за интравенозна инфузия
5% глюкоза и 0,45% натриев хлорид за интравенозна инфузия
5% глюкоза за интравенозна инфузия
5% глюкоза в 20 мЕкв калиев хлорид за интравенозна инфузия
0,45% натриев хлорид за интравенозна инфузия
5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид за интравенозна инфузия

Съвместимостта на VFEND с други, освен изброените по-горе (или в раздел „Несъвместимости“ по-долу) разтвори не е известна.

Несъвместимости:

Инфузионната форма на VFEND 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 VFEND.

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

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

Листовка: информация за потребителя

VFEND 200 mg прах и разтворител 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 или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява VFEND и за какво се използва

VFEND съдържа активното вещество вориконазол. VFEND 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 ненеутропенични 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).

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

Това лекарство трябва да се прилага само под лекарски контрол.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете VFEND

Не използвайте VFEND

- Ако сте алергични към вориконазол или към някоя от останалите съставки във VFEND (изброени в точка 6).

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

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

- 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 преди да използвате VFEND, ако:

- Сте имали алергична реакция към други азоли.
- Стратате или сте страдали от чернодробно заболяване. Ако имате чернодробно заболяване, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза VFEND. Вашият лекар също така трябва да проследява чернодробната Ви функция чрез кръвни тестове, докато се лекувате с VFEND.
- Ви е известно, че имате кардиомиопатия, неравномерен сърдечен ритъм, забавен сърдечен ритъм или нарушения в електрокардиограмата (ЕКГ), наречени „синдром на удължения QT-интервал”.
Трябва да избягвате 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 слънчезащитни продукти, тъй като чувствителността на кожата към слънчевите УВ лъчи може да се повиши.

Докато се лекувате с VFEND:

- Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите тежък кожен обрив или мехури или болка в костите.
- Вашият лекар трябва да проследява функционирането на черния Ви дроб и бъбреците чрез кръвни тестове.

Деца и юноши

VFEND не бива да се прилага на деца на възраст под 2 години.

Други лекарства и VFEND:

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Някои лекарства, приети по едно и също време с VFEND, могат да повлияят на действието на VFEND или VFEND може да повлияе на тяхното действие.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следващите лекарства, тъй като лечение с VFEND 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 VFEND 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 VFEND 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 VFEND все още имат желаните ефекти:

- 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)
- Сулфанилурейни 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 VFEND докато използвате перорални контрацептиви може да имате нежелани реакции като гадене и менстуални нарушения)
- Винка алкалоиди (напр., винкристин и винбластин) (използват се при лечение на рак)
- Индинавир и други HIV протеазни инхибитори (използват се за лечение на HIV инфекция)
- Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц, делавирдин, неврапин) (използват се за лечение на HIV инфекция) (някои дози ефавиренц НЕ могат да се прилагат едновременно с VFEND)
- Метадон (използва се за лечение на пристрастяване към хероин)
- Алфентанил и фентанил и други краткочействащи опиати като суфентанил (обезболяващи, използвани в хирургични процедури)
- Оксикодон и други дългочействащи опиати като хидрокодон (използван при умерена до силна болка)
- Нестероидни противовъзпалителни средства (например 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:

VFEND не трябва да бъде приеман 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 VFEND.

VFEND не трябва да бъде употребяван при кърмене. Помолете Вашия лекар или фармацевт за съвет преди да започнете да употребявате каквото и да е лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

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

VFEND съдържа натрий:

Всеки флакон VFEND съдържа 217,6 mg натрий за флакон. Това трябва да се има предвид, ако сте на стриктно контролирана натриева диета.

3. Как да приемате VFEND

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

Вашият лекар ще определи Вашата доза в зависимост от телесното 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.

VFEND прах и разтворител за инфузионен разтвор ще бъде разтворен и разреден до необходимата концентрация от Вашия болничен фармацевт или медицинска сестра. (Моля, погледнете в края на тази листовка за допълнителна информация)

Пригответеното 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 е пропусната доза VFEND

Тъй като Вие ще получавате лекарството под медицински контрол, вероятността за пропускане на доза е малка. Все пак, съобщете на Вашия лекар или фармацевт, ако мислите, че определена доза е била пропусната

Ако сте спрели приема на VFEND:

Лечението с VFEND ще бъде с продължителност определена от Вашия лекар, но продължителността на лечение с VFEND прах за инфузионен разтвор 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.

Ако лечението с VFEND бъде спряно от Вашият лекар, Вие няма да усетите никакви ефекти.

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

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 VFEND 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 нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

- Зрителни нарушения (промени в зрението)
- Треска
- Обрив
- Гадене, повръщане, диария
- Главоболие
- Отоци по крайниците
- Болки в стомаха

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души) са:

- Грипоподобни симптоми, възпаление на синусите, втрисане, слабост
- Анемия,
- Нисък брой клетки, наречени тромбоцити, които помагат на кръвта да се съсери, нисък брой от някои видове бели кръвни клетки или на всички видове кръвни клетки, червено

- или пурпурно оцветяване на кожата, което може да бъде предизвикано от нисък брой тромбоцити, други промени на кръвните клетки
- Ниска кръвна захар, нисък калий в кръвта
- Безпокойство, депресия, изтръпване, обърканост, замаяност, възбуда, халюцинации и неврологични симптоми
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително много силно сърцебиене, много бавно сърцебиене, отпаднало
- Ниско кръвно налягане, възпаление на вените (което може да бъде свързано с образуване на кръвен съсирек)
- Затруднено дишане, болка в гърдите, задръжка на течност в белите дробове
- Жълтеница, зачервяване на кожата
- Оток на устните или лицето
- Алергични реакции (понякога тежки), включително широко разпространен мехурчест обрив и лющене на кожата, тежка кожна реакция след излагане на светлина или слънце
- Сърбеж
- Опадане на косата
- Болка в гърба
- Бъбречна недостатъчност, кръв в урината, промени в кръвните тестове на бъбречната функция
- Промени в кръвните тестове за чернодробната функция
- Възпаление на стомашно-чревния тракт

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души) са:

- Увеличени лимфни жлези (понякога болезнени)
- Повишен брой на тип бели кръвни клетки, което може да е свързано с алергична реакция, нарушение на кръвосъсирващата система
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително ускорен или забавен сърдечен ритъм, припадък
- Потисната функция на надбъбречната жлеза
- Проблеми с координацията
- Оток на мозъка
- Двойно зрение, болка и възпаление на очите и клепачите, неволно движение на окото
- Намалена чувствителност към допир
- Запек, възпаление на горната част на тънкото черво, лошо храносмилане, панкреатит, перитонит
- Възпаление на венците
- Оток и възпаление на езика
- Увеличен черен дроб, хепатит, чернодробна недостатъчност, заболяване на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- Болка в ставите
- Възпаление на бъбреците, белтък в урината
- Отклонение в електрокардиограмата (ЕКГ)
- Промени в биохимичните изследвания на кръвта
- Кожен обрив, който може да доведе до тежък обрив с образуване на мехури и лющене на кожата
- Подуване и възпаление на кожата, обриви, зачервяване и раздразнение на кожата

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

- Безсъние
- Затруднено чуване, звънене в ушите
- Променен вкус
- Повишение на мускулния тон, мускулна слабост, причинена от отклонения в отговора на имунната система
- Променена мозъчна функция, паркинсон-подобни симптоми, гърчове, увреждане на нерви, водещо до изтръпване, болка, мравучкане или парене по дланите и стъпалата.
- Тежка, продължителна или кървава диария, свързана с коремна болка или треска

- Свърхактивна или недостатъчно активна щитовидна жлеза
- Увреждане на очния нерв водещо до нарушено зрение, кръвоизлив в очите, необичайно движение на очите, замъгляване на роговицата
- Бъбречни нарушения
- Нарушения на сърдечния ритъм, включително ускорен или забавен сърдечен ритъм
- Лимфна инфекция, загуба на съзнание в резултат на чернодробна недостатъчност

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

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

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате VFEND

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

След като веднъж прахът във флакона е разтворен, VFEND трябва да се употреби веднага, но при нужда може да се съхранява до 24 часа при температура 2°C – 8°C (в хладилник) в сака за инфузия. Разтвореният VFEND концентрат трябва да бъде допълнително разреден с инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) в сака за инфузия преди прилагането му. Сакът, съдържащ разтворения и разреден VFEND трябва да се употреби веднага, но при необходимост може да се съхранява за период до 24 часа при температура 2°C – 8°C (в хладилник) или при стайна температура. (Допълнителна информация е поместена в края на тази листовка).

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 VFEND:

- Активната съставка е вориконазол.
- Другата съставка е сулфобутилелетер бета циклодекстрин натрий.

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 (вж. информацията в края на тази листовка).

Всеки сак съдържа 50 ml натриев хлорид 0,9% във вода за инжекции.

Как изглежда VFEND и какво съдържа опаковката

VFEND прах и разтворител за инфузионен разтвор се предлага като набор за прилагане и съдържа:

- VFEND прах за инфузионен разтвор в стъклен флакон за еднократна употреба.
- VFEND разтворител за инфузионен разтвор в покрит с фолио, стерилен полипропиленов сак за инфузия за еднократна употреба.
- Стерилна спринцовка за еднократна употреба
- Стерилен адаптор за флакон за еднократна употреба

Притежател на разрешението за употреба:

Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Великобритания.

Производител на VFEND:

Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poce-sur-Gisse, Франция.

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

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 214 235 500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304616161

Дата на последно одобрение на листовката {MM /TTTT}.

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

Следната информация е предназначена за медицинските специалисти:

Необходими количества 10 mg/ml VFEND концентрат

Телесно тегло (kg)	Количества VFEND 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)	-	-

VFEND представлява еднократна лиофилизирана доза без консервант. Следователно, от микробиологична гледна точка приготвеният разтвор трябва да бъде използван незабавно.

Ако не се използва незабавно, отговорност за срока и условията на съхранение на приготвения разтвор преди употреба носи потребителят, а нормално срокът не трябва да бъде по-дълъг от 24 часа при условие че температурата на съхранение е от 2°C до 8°C, освен ако приготвянето на разтвора е било направено в контролирани и валидирани асептични условия.

Несъвместимости:

VFEND 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).

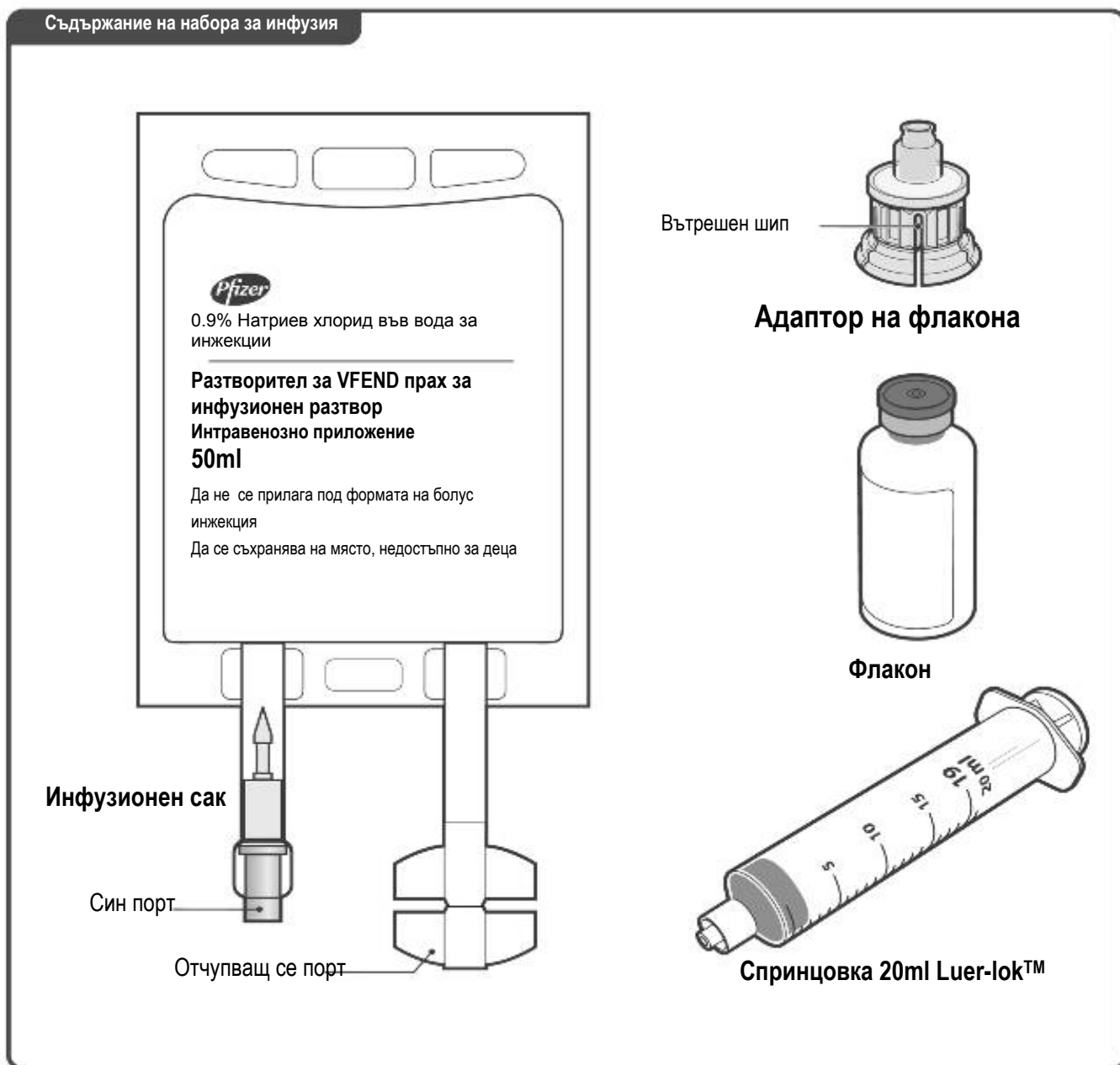
Инфузии на кръвни продукти не трябва да се правят едновременно с VFEND.

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

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

Инструкции за употреба на набора:
VFEND Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Съдържание на набора за инфузия

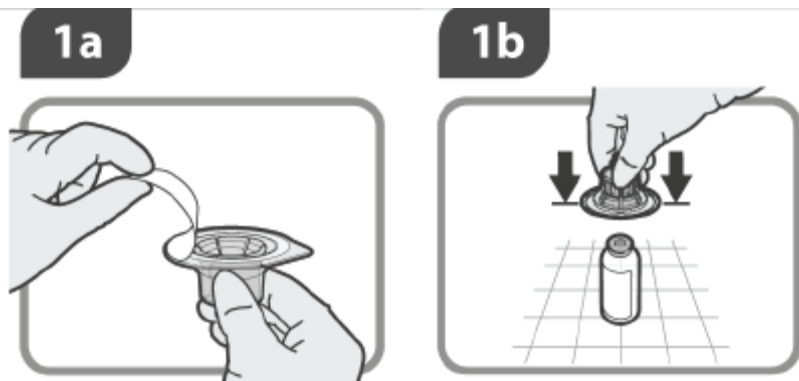


Важни инструкции за безопасна и ефективна употреба на набора за инфузия

По време на подготовката на набора ще бъдат следвани асептични процедури
Сакът трябва да бъде обърнат обратно след прибавяне на разтворения вориконазол

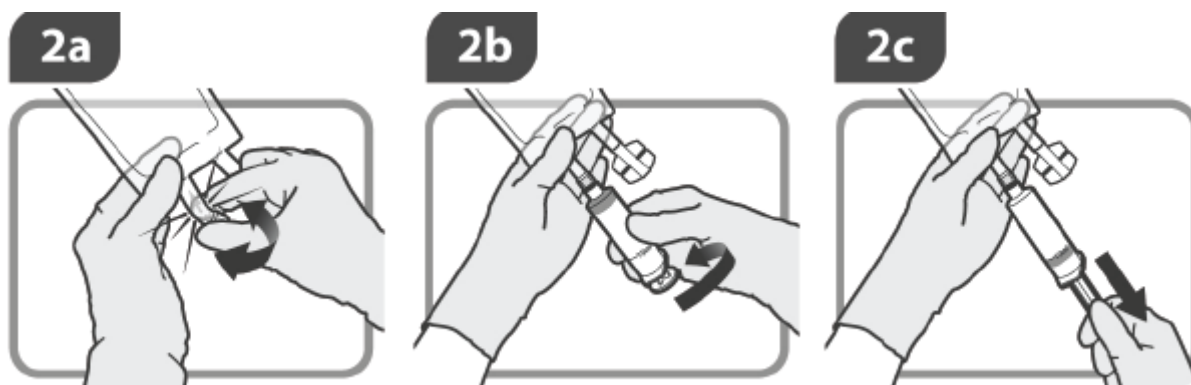
Стъпка 1

- 1a** Отстранете запечатката от адаптора на флакона. Не премахвайте протектора.
- 1b** За да подготвите флакона за разтваряне, отстранете пластмасовата капачка от флакона и избършете горната страна с антисептичен тампон. Поставете флакона на равна повърхност. Уверете се, че вътрешния шип на адаптора на флакона е поставен в центъра на мембраната на флакона и притиснете адаптора силно към флакона докато изщрака и попадне на мястото си.



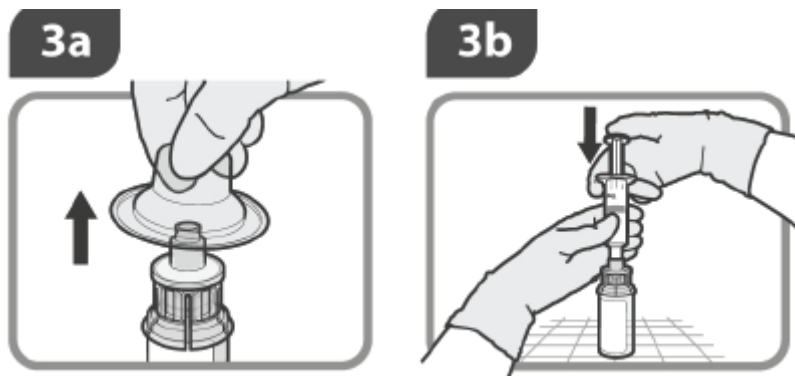
Стъпка 2

- 2a** Отворете синия порт (с щракване). Огънете външната тръбичка под 90° на всяка страна, за да се уверите, че е напълно счупена.
- 2b** Натиснете буталото на спринцовката докрай. Притиснете и завъртете спринцовката здраво докрай към синия порт.
- 2c** Изтеглете точно 19 ml от разтвора и развийте спринцовката.



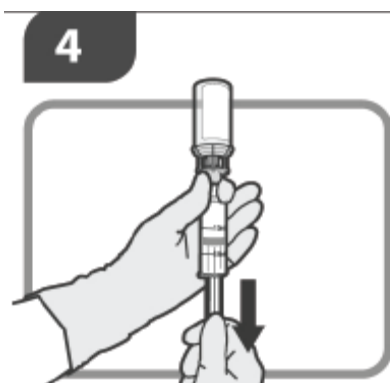
Стъпка 3

- 3a** Отстранете протектора на адаптора от адаптора на флакона и го изхвърлете.
- 3b** Завийте спринцовката в адаптора на флакона. Изпразнете съдържанието на спринцовката във флакона, като държите флакона изправен.
- 3c** Внимателно завъртете флакона, докато прахът се разтвори напълно. Прегледайте флакона. Ако има видими частици, завъртете отново и прегледайте отново.



Стъпка 4

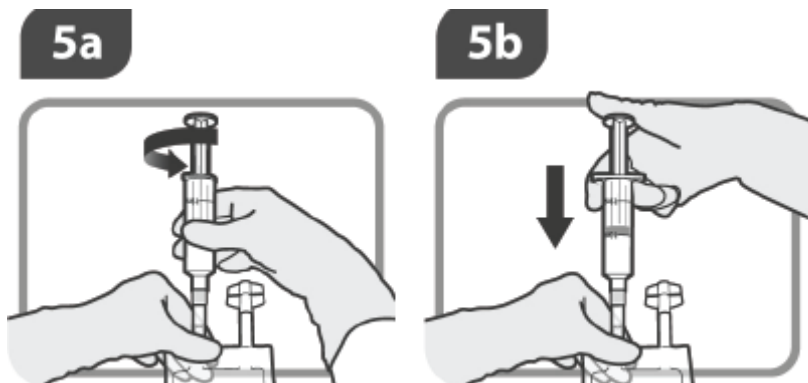
- 4** Внимателно обърнете флакона. Бавно изтеглете необходимия обем от разтвора. Съществува възможност за блокиране на обезвъздушаващото действие, ако големи количества въздух или лекарство се инжектират, когато флаконът е обърнат. Ако това се случи, обърнете флакона нагоре и избутайте буталото на спринцовката нагоре в резервоара. Когато се получи както трябва, действайте според указанията. Извадете спринцовката и изхвърлете адаптора на флакона и флакона.



Стъпка 5

5a Обърнете инфузионния сак и завийте спринцовката в синия порт.

5b Изпразнете съдържанието на спринцовката в сака. Отстранете спринцовката. Внимателно смесете съдържанието на сака. Ако се установят частици, изхвърлете инфузионния сак.

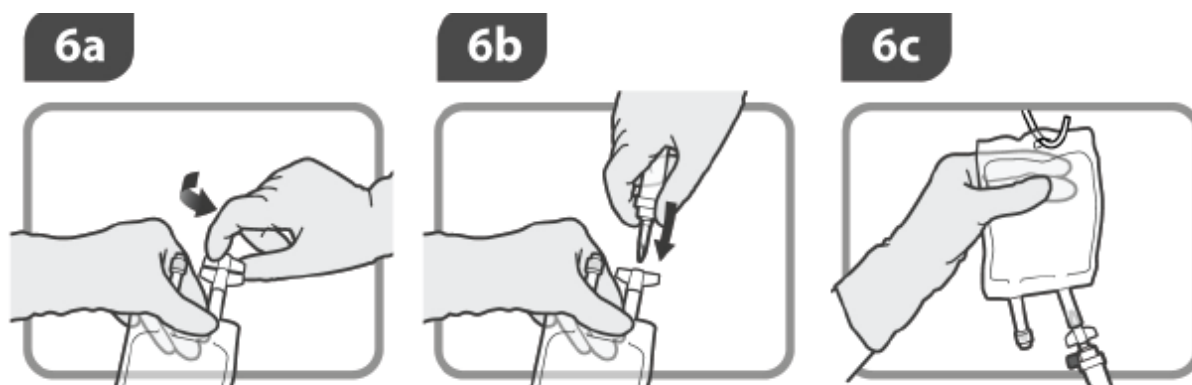


Стъпка 6

6a Обърнете инфузионния сак. Отворете отчупващия се порт.

6b Свържете линията за инфузия като държите инфузионния сак обърнат.

6c Обезвъздушете интравенозната линия съгласно инструкциите на производителя. Окачете инфузионния сак.



Стъпка 7

7a Прикрепете венозната линия към мястото за инфузия на пациента. **Задайте точно скоростта на инфузия.**

7b След като процеса на инфузия към пациента започне, не стискайте с ръце, тъй като това може да повлияе на постъпилата към пациента доза и да предизвика навлизане на въздух във венозната линия.

Листовка: информация за потребителя

VFEND 40 mg/ml прах за перорална суспензия 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 или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява VFEND и за какво се използва

VFEND съдържа активното вещество вориконазол. VFEND е противогъбичен лекарствен продукт. Той унищожават 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 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).

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

Това лекарство трябва да се прилага само под лекарски контрол.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете VFEND

Не приемайте VFEND

- Ако сте алергични към вориконазол или към някоя от останалите съставки във VFEND (изброени в точка 6).

Много важно е да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате в момента или сте приемали преди това други лекарства, дори и такива, които се купуват без рецепта или растителни лекарствени продукти

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

- 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 нагоре 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)
- Сиролimus (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, преди да използвате VFEND, ако:

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

Трябва да избягвате 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 слънчезащитни продукти, тъй като чувствителността на кожата към слънчевите УВ лъчи може да се повиши.

Докато се лекувате с VFEND:

- Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите тежък кожен обрив или мехури, или болка в костите.
- Вашият лекар трябва да проследява функционирането на черния Ви дроб и бъбреците чрез кръвни тестове.

Деца и подрастващи

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

Други лекарства и VFEND:

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Някои лекарства, приети по едно и също време с VFEND, могат да повлияят на действието на VFEND или VFEND може да повлияе на тяхното действие.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следващите лекарства, тъй като лечение с VFEND 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 VFEND 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 VFEND 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 VFEND все още имат желаните ефекти:

- 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)
- Сулфанилурейни 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 VFEND докато използвате перорални контрацептиви може да имате нежелани реакции като гадене и менструални нарушения)
- Винка алкалоиди (напр. винкристин и винбластин) (използват се при лечение на рак)
- Индинавир и други HIV протеазни инхибитори (използват се за лечение на HIV инфекция)
- Ненуклеозидни 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 VFEND)
- Метадон (използва се за лечение на пристрастяване към хероин)
- Алфентанил и фентанил и други краткочействащи опиати като суфентанил (обезболяващи, използвани в хирургични процедури)
- Оксикодон и други дългодействащи опиати като хидрокодон (използван при умерена до силна болка)
- Нестероидни противовъзпалителни средства (например 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

VFEND не трябва да бъде приеман 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 VFEND.

VFEND не трябва да бъде употребяван при кърмене. Помолете Вашия лекар или фармацевт за съвет преди да започнете да употребявате каквото и да е лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

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

VFEND съдържа захароза:

VFEND суспензия съдържа 0,54 g захароза на 1 ml суспензия. Ако Вашия лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете VFEND.

3. Как да приемате VFEND

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

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

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

	Перорална суспензия	
	Пациенти с телесно тегло 40 kg или повече	Пациенти с телесно тегло под 40 kg
Доза за първите 24 часа (натоварваща доза)	400 mg (10 ml) на всеки 12 часа за първите 24 часа	200 mg (5 ml) на всеки 12 часа за първите 24 часа
Доза след първите 24 часа (поддържаща доза)	200 mg (5 ml) два пъти дневно	100 mg (2,5 ml) два пъти дневно

В зависимост от Вашия отговор към лечението Вашият лекар може да увеличи дневната доза до 300 mg 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:

	Перорална суспензия	
	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)	Вашето лечение ще започне под формата на инфузия	400 mg на 12 часа през първите 24 часа
Доза след първите 24 часа (поддържаща доза)	9 mg/kg два пъти дневно (максимална доза 350 mg два пъти дневно)	200 mg два пъти дневно

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

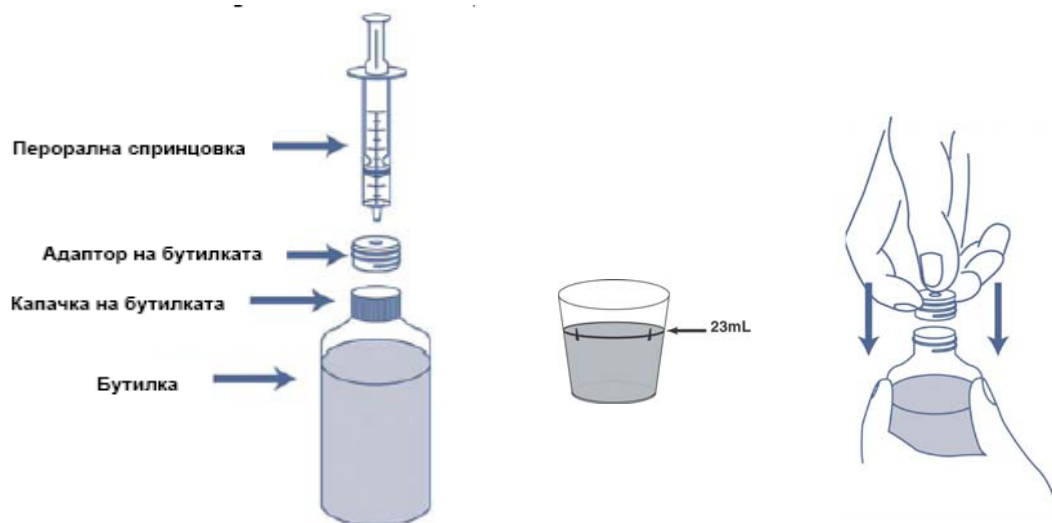
Суспензията се приема поне един час преди или два часа след хранене.

VFEND суспензия не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Суспензията не трябва да се разрежда допълнително с вода или други течности.

Инструкции за приготвяне на суспензията:

Препоръчва се Вашият фармацевт да приготви суспензията VFEND преди да Ви я даде. Суспензията VFEND е приготвена, ако е под формата на течност. Ако тя е под формата на прах, Вие трябва да пригответе пероралната суспензия, следвайки посочените по-долу инструкции.

1. Почукайте капачката на бутилката, за да освободи праха.
2. Отстранете капачката.
3. Измерете 23 ml вода като напълните мерителната чашка (включена в опаковката) до ръба на маркираната върху нея черта, след което налейте водата в бутилката. С помощта на чашката измерете още 23 ml вода и я добавете към тази в бутилката. Независимо от дозата, която приемате, Вие винаги трябва да добавите общо 46 ml (2 x 23ml) вода.
4. Поставете обратно капачката и разклащайте енергично бутилката в продължение на около 1 минута.
5. Отстранете капачката. Вкарайте чрез натиск адаптора в гърлото на бутилката (както е показано на долната фигура). Адапторът е направен така, че пероралната спринцовка да може да се пълни с лекарство от бутилката. Поставете отново капачката на бутилката.
6. Напишете срока на годност на готовата суспензия върху етикета на бутилката (срокът на годност на готовата суспензия е 14 дни). Всяко неупотребено количество суспензия трябва да бъде изхвърлено след тази дата.



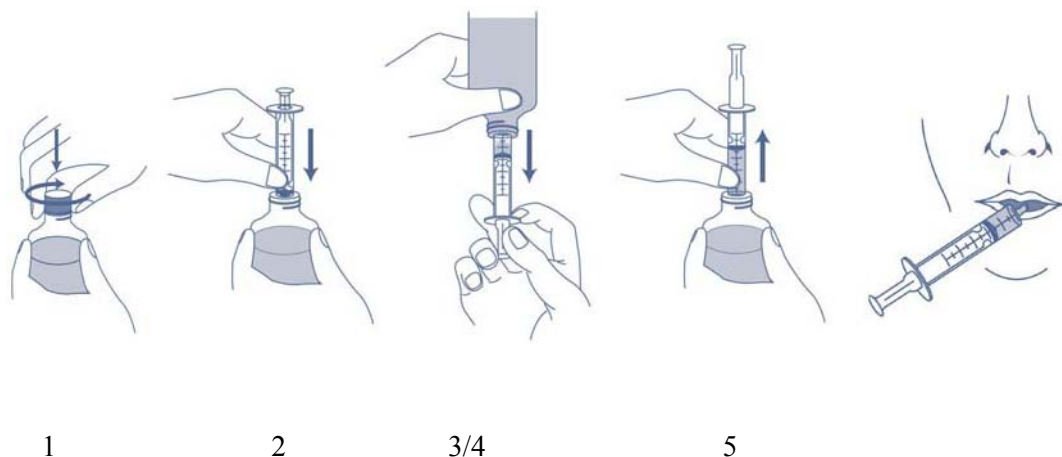
Инструкции за употреба:

Вашият фармацевт трябва да Ви обясни как да измервате количеството лекарство с помощта на пероралната спринцовка за многократна употреба, приложена към опаковката. Моля, прочетете инструкциите, дадени по-долу, преди употреба на VFEND суспензия.

1. Преди употреба разклатете затворената бутилка с пригответената суспензия в продължение на приблизително 10 секунди. Отстранете капачката.
2. При вертикално положение на бутилката върху равна повърхност вкарайте върха на пероралната спринцовка в адаптора.
3. Обърнете бутилката с дъното нагоре, като същевременно държите пероралната спринцовка на мястото ѝ. Бавно изтеглете буталото на пероралната спринцовка до чертата, която маркира необходимата Ви доза. За точно измерване на дозата горният ръб

на черния пръстен трябва да бъде наравно с чертата, отбелязана върху пероралната спринцовка.

4. Ако се образуват големи мехури, бавно избутайте обратно буталото в спринцовката. Това действие ще върне лекарството обратно в бутилката. Повторете отново стъпка 3.
5. Обърнете отново бутилката в изправено положение, с пероралната спринцовка прекрепена върху нея. Отстранете пероралната спринцовка от бутилката.
6. Сложете върха на пероралната спринцовка в устата си. Насочете върха на пероралната спринцовка към вътрешната част на бузата. БАВНО избутайте напред буталото на спринцовката. Не изпръсквайте бързо лекарството. Ако лекарството трябва да се даде на дете, то трябва да бъде седнало или да бъде държано право преди даване на лекарството.
7. Поставете капачката обратно върху бутилката, оставяйки адаптора на бутилката на мястото му. Измийте пероралната спринцовка съгласно указанията, дадени по-долу.



Почистване и съхранение на спринцовката:

1. Спринцовката трябва да бъде измита след всеки прием. Извадете буталото от спринцовката и измийте двете части с топла сапунена вода. След това изплакнете с вода.
2. Изсушете двете части. Върнете обратно буталото в спринцовката. Пазете я на чисто безопасно място заедно с лекарството.

Ако сте приели повече от необходимата доза VFEND

Ако сте приели повече суспензия от предписаното (или ако някой друг приеме от Вашата суспензия), Вие трябва да потърсите медицински съвет или да отидете до най-близкото спешно отделение незабавно. Вземете с Вас кутията с VFEND суспензия. Може да изпитате необичайна непоносимост към светлина, в резултат от приемане на повече VFEND от необходимото.

Ако сте пропуснали да приемете VFEND

Важно е да приемате редовно Вашата суспензия VFEND по едно и също време всеки ден. Ако пропуснете да вземете една доза, вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на VFEND:

Доказано е, че приема на всички дози в точното време може да увеличи значително ефективността на Вашето лекарство. Следователно е важно освен ако Вашият лекар не Ви инструктира да спрете лечението, да продължавате да вземате VFEND точно по начина описан по-горе.

Продължавайте да приемате VFEND, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Не спирайте лечението по-рано, защото е възможно инфекцията Ви да не бъде излекувана. При пациентите с отслабена имунна система или тези с упорити инфекции може да се наложи по-продължително лечение, за да се предотврати повторно развитие на инфекцията.

Ако лечението с VFEND бъде спряно от Вашият лекар, Вие няма да усетите никакви ефекти.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

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 VFEND и незабавно потърсете лекар

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

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души) са:

- Зрителни нарушения (промени в зрението)
- Треска
- Обрив
- Гадене, повръщане, диария
- Главоболие
- Отоци по крайниците
- Болки в стомаха

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души) са:

- Грипоподобни симптоми, възпаление на синусите, втрисане, слабост
- Анемия
- Нисък брой клетки, наречени тромбоцити, които помагат на кръвта да се съсери, нисък брой от някои видове бели кръвни клетки или на всички видове кръвни клетки, червено или пурпурно оцветяване на кожата, което може да бъде предизвикано от нисък брой тромбоцити, други промени на кръвните клетки
- Ниска кръвна захар, нисък калий в кръвта
- Безпокойство, депресия, изтръпване, обърканост, замаяност, възбуда, халюцинации и неврологични симптоми
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително много силно сърцебиене, много бавно сърцебиене, отпадналост
- Ниско кръвно налягане, възпаление на вените (което може да бъде свързано с образуване на кръвен съсирек)
- Затруднено дишане, болка в гърдите, задръжка на течност в белите дробове
- Жълтеница, зачервяване на кожата
- Оток на устните или лицето
- Алергични реакции (понякога тежки), включително широко разпространен мехурчест обрив и лющене на кожата, тежка кожна реакция след излагане на светлина или слънце
- Сърбеж
- Опадане на косата
- Болка в гърба
- Бъбречна недостатъчност, кръв в урината, промени в кръвните тестове на бъбречната функция

- Промени в кръвните тестове за чернодробната функция
- Възпаление на стомашно-чревния тракт

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души) са:

- Увеличени лимфни жлези (понякога болезнени)
- Повишен брой на тип бели кръвни клетки, което може да е свързано с алергична реакция, нарушение на кръвосъсирващата система
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително ускорен или забавен сърдечен ритъм, припадък
- Потисната функция на надбъбречната жлеза
- Проблеми с координацията
- Оток на мозъка
- Двойно зрение, болка и възпаление на очите и клепачите, неволно движение на окото
- Намалена чувствителност към допир
- Запек, възпаление на горната част на тънкото черво, лошо храносмилане, панкреатит, перитонит
- Възпаление на венците
- Оток и възпаление на езика
- Увеличен черен дроб, хепатит, чернодробна недостатъчност, заболяване на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- Болка в ставите
- Възпаление на бъбреците, белтък в урината
- Отклонение в електрокардиограмата (ЕКГ)
- Промени в биохимичните изследвания на кръвта
- Кожен обрив, който може да доведе до тежък обрив с образуване на мехури и лющене на кожата
- Подуване и възпаление на кожата, обриви, зачервяване и раздразнение на кожата

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до появяващи се при поне 1 на 1 000 души) са:

- Безсъние
- Затруднено чуване, звънене в ушите
- Променен вкус
- Повишение на мускулния тон, мускулна слабост, причинена от отклонения в отговора на имунната система
- Променена мозъчна функция, паркинсон-подобни симптоми, гърчове, увреждане на нерви, водещо до изтръпване, болка, мравучкане или парене по дланите и стъпалата.
- Тежка, продължителна или кървава диария, свързана с коремна болка или треска
- Свързактивна или недостатъчно активна щитовидна жлеза
- Увреждане на очния нерв водещо до нарушено зрение, кръвоизлив в очите, необичайно движение на очите, помътняване на роговицата
- Бъбречни нарушения
- Нарушения на сърдечния ритъм, включително ускорен или забавен сърдечен ритъм
- Лимфна инфекция, загуба на съзнание в резултат на чернодробна недостатъчност

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

Ако някоя от тези нежелани реакции продължава или Ви безпокои, моля, споделете това с Вашия лекар.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате VFEND

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Прах за перорална суспензия: преди разтварянето да се съхранява при 2°C – 8°C (в ладилник).

За приготвената перорална суспензия:

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се съхранява в хладилник или замръзва.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Всяко неупотребено количество суспензия трябва да бъде изхвърлено 14 дни след разтваряне

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 VFEND:

- Активната съставка е вориконазол. Всяка бутилка съдържа 45 g прах, от което след разтваряне с препоръчаното количество вода се получават 70 ml суспензия. Един ml от получената суспензия съдържа 40 mg вориконазол. (вж. точка 3 „Как да приемате VFEND”)
- Другите съставки са захароза, силициев диоксид, колоиден, титанов диоксид, ксантанова гума, натриев цитрат, натриев бензоат, лимонена киселина, натурален портокалов ароматизатор.

Как изглежда VFEND и какво съдържа опаковката

VFEND се предлага под формата на бял до почти бял прах за перорална суспензия, от който след разтваряне във вода се получава бяла до белезникаво бяла суспензия с аромат на портокал.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Великобритания.

Производител

Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Rocé-sur-Cisse, Франция.

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

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304616161

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ГГГГ}

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