

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VFEND 200 mg прах за инфузионен разтвор


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 13357/13.06.06.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg voriconazole, еквивалентни на 10 mg/ml след приготвяне на разтвора (вж. раздел 6.6)

За помощните вещества вижте раздел 6.1.

696/09.05.06 

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

VFEND прах за инфузионен разтвор е бял лиофилизиран прах, съдържащ 200 mg voriconazole в прозрачен стъклен флакон от 30 ml.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

VFEND, voriconazole е широкоспектърен триазолов антимикотичен агент и е показан за:

° Лечение на инвазивна аспергилоза.

Лечение на кандидемия при пациенти без неутропения.

Лечение на флуконазол-резистентни сериозни инвазивни *Candida* инфекции (включително с *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

VFEND се нуждае от приготвяне на разтвора и разреждане (вж. раздел 6.6) преди приложение като интравенозна инфузия. Не се прилага под формата на болусна инжекция.

Препоръчва се VFEND да се прилага при максимална скорост на инфузията 3 mg/kg на час за 1 или 2 часа.

Електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагниемия и хипокалциемия трябва да бъдат мониторирани и при нужда коригирани преди започване и по време на лечение с voriconazole (вижте раздел 4.4).

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

Употреба при възрастни

Лечението трябва да бъде започнато с посочения насищащ дозов режим интравенозен или перорален VFEND, целящ достигане през първия ден на плазмени концентрации, близки до равновесните. Предвид високата бионаличност при перорален прием (96%, вж. раздел 5.2) при съответни клинични показания е уместно преминаване от интравенозно към перорално приложение.

Следващата таблица предлага детайлна информация за препоръчителните дози

	Интравенозно	Перорално	
		Пациенти с телесно	Пациенти с телесно



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

		тегло 40 или повече kg	тегло под 40 kg
Насищащ дозов режим (първите 24 часа)	6 mg/kg на всеки 12 часа (за първите 24 часа)	400 mg на всеки 12 часа (за първите 24 часа)	200 mg на всеки 12 часа (за първите 24 часа)
Поддържаща доза (след първите 24 часа)	4 mg/kg два пъти дневно	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

Коригиране на дозировката

При неспособност на пациентът да толерира лечение с доза 4 mg/ml два пъти дневно интравенозната доза се намалява на 3 mg/kg два пъти дневно.

Rifabutin или phenytoin могат да бъдат приложени едновременно с voriconazole, при условие че поддържащата доза voriconazole се увеличи на 5 mg/kg интравенозно два пъти дневно, вж. раздели 4.4 и 4.5.

Продължителността на лечението зависи от клиничния и микологичен отговор. Продължителността на лечение с интравенозната форма не трябва да бъде по-голяма от 6 месеца (вжте раздел 5.3).

Употреба при напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст не е необходима корекция на дозата (вж. раздел 5.2).

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 50 ml/min) настъпва акумулация на интравенозния вехикулум SBECD. При тези пациенти трябва да бъде приложен перорален voriconazole, освен ако оценката на съотношението риск/полза не оправдава употребата на интравенозен voriconazole. При тези пациенти серумните креатининови нива трябва да бъдат мониторираны често, а при покачването им трябва да се обсъди преминаване към перорално лечение с voriconazole (вж. раздел 5.2).

Voriconazole се хемодиализира с клирънс от 121 ml/min. Четиричасовият хемодиализен сеанс не отстранява достатъчно количество voriconazole, за да се налага корекция на дозата.

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

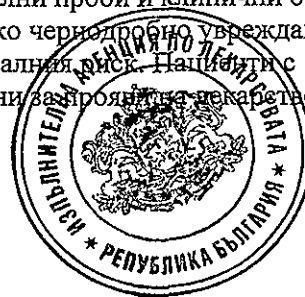
Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с остро чернодробно увреждане, проявяващо се с повишение на чернодробните функционални проби (ALAT, ASAT), не е необходима корекция на дозата (но се препоръчва продължително мониториране на чернодробните функционални проби за допълнително повишение).

При пациенти с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh A и B), получаващи VFEND, се препоръчва употребата на стандартен насищащ дозов режим, но поддържащата доза трябва да бъде намалена наполовина (вж. раздел 5.2).

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

VFEND се свързва с повишение на чернодробните функционални проби 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 мониторираны за проявите на некаратерна токсичност (вж. също раздел 4.8).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

Употреба при деца

Безопасността и ефективността при педиатрични пациенти на възраст под 2 години не е установена (вж. също раздел 5.1). Следователно voriconazole не се препоръчва при деца на възраст под 2 години.

Препоръчителният поддържащ дозов режим при деца от 2 до < 12 години е както следва:

<u>Насищащ дозов режим</u>	Не се препоръчва перорална или интравенозна насищаща доза	
<u>Поддържаща доза</u>	Интравенозна доза*	Перорална доза**
	7 mg/kg два пъти дневно	200 mg два пъти дневно

* Базирано на популяционен фармакокинетичен анализ при 82 имунокомпрометирани пациента на възраст от 2 до <12 години

** Базирано на популяционен фармакокинетичен анализ при 47 имунокомпрометирани пациента на възраст от 2 до < 12 години

Употребата при деца на възраст от 2 до <12 години с чернодробна или бъбречна недостатъчност не е проучвана (вж раздел 4.8 и раздел 5.2).

Ако децата не могат да понесат интравенозна доза от 7 mg/kg два пъти дневно, може да се обмисли намаление на дозата от 7 mg/kg до 4 mg/kg два пъти дневно въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ и предшествващ клиничен опит. Това осигурява еквивалентна експозиция на 3 mg/kg два пъти дневно при възрастни (вж раздел 4.2., Приложение при възрастни).

Юноши (възраст от 12 до 16 години): дозировката е както при възрастни.

4.3. Противопоказания

VFEND е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към voriconazole или към някое от помощните вещества.

Едновременното приложение на CYP3A4 субстратите terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide или quinidine и VFEND 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. раздел 4.5)

Едновременното приложение на VFEND и rifampicin, carbamazepine и phenobarbital е противопоказано, тъй като е възможно тези лекарствени продукти да понижат значително плазмените концентрации на voriconazole (вж. раздел 4.5).

Едновременното приложение на VFEND и efavirenz е противопоказано, защото efavirenz понижава значително плазмените концентрации на voriconazole, а VFEND от своя страна повишава значително плазмените концентрации на efavirenz (вж. раздел 4.5).

Едновременното приложение на VFEND и ritonavir (400 mg и повече два пъти дневно) е противопоказано, защото ritonavir понижава значително плазмените концентрации на voriconazole при здрави доброволци (вж. раздел 4.5).

Едновременното приложение на ерго-алкалоиди (ergotamine, dihydroergotamine), които са CYP3A4 субстрати е противопоказано, тъй като повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до ерготизъм (вж. раздел 4.5).



Едновременното приложение на voriconazole и sirolimus е противопоказано, тъй като съществува вероятност voriconazole да повиши значително плазмените концентрации на sirolimus (вж. раздел 4.5).

4.4. Специални противопоказания и специални предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност: Повишено внимание е необходимо при предписване на VFEND при пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също раздел 4.8).

Сърдечно-съдови:

Някои азоли, включително voriconazole, се свързват с удължаване на QT интервала. Описани са редки случаи на torsade de pointes при пациенти, приемащи voriconazole, с рискови фактори като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващо лечение, което е допринесло за това. Voriconazole 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 мониторираны и при нужда коригирани преди започване и по време на провеждане на лечението с voriconazole (вж. раздел 4.2). При здрави доброволци беше проведено проучване, изследващо ефекта върху QT интервала на еднократни дози voriconazole, до 4 пъти по-високи от обичайната дневна доза. При нито едно от изследваните лица не е бил регистриран интервал, надхвърлящ потенциално клинично безопасната граница от 500 msec (вж. раздел 5.1).

Реакции, свързани с инфузията: По време на приложение на интравенозната форма на voriconazole 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. раздел 4.8).

Чернодробна токсичност: В клинични проучвания по време на лечение с VFEND са били наблюдавани не чести случаи на сериозни чернодробни реакции (включително клиничен хепатит, холестаза и фулминантна, включително и фатална чернодробна недостатъчност). Отбелязват се примери за чернодробни реакции, настъпващи 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 обичайно е била обратима при прекратяване на лечението (вж. раздел 4.8)

Мониториране на чернодробната функция: В началото на лечението с voriconazole и при развитие на патологични чернодробни функционални проби по време на лечение с VFEND пациентите трябва да бъдат рутинно мониторираны за развитие на по-тежко чернодробно увреждане. Лечението на пациентите трябва задължително да включва лабораторна оценка на чернодробната функция (по-специално функционални чернодробни проби и билирубин). Спиране на VFEND трябва да се обсъди, ако клиничните белези и оплаквания съответстват на развитие на чернодробно заболяване.

Бъбречни нежелани лекарствени реакции: При тежко болни пациенти, провеждащи лечение с VFEND, е била наблюдавана остра бъбречна недостатъчност. Пациенти, лекувани с voriconazole, са подходящи за едновременно лечение с нефротоксични лекарства и съпътстващи състояния, които могат да доведат до влошаване на бъбречната функция (вж. раздел 4.8).



Мониториране на бъбречната функция: Пациентите трябва да бъдат мониторираны за развитие на абнормна бъбречна функция. Това задължително включва лабораторна оценка, по-специално на серумния креатинин.

Дерматологични реакции: Рядко по време на лечение с VFEND пациенти са развивали ексфолиативни реакции на кожата като синдром на Stevens-Johnson. При развитие на обрив пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны, а при прогресиране на лезиите VFEND трябва да бъде спряно. Освен това VFEND се свързва с кожни реакции на фоточувствителност, особено при продължително лечение. Препоръчва се пациентите да бъдат информирани по време на лечението да избягват излагане на пряка слънчева светлина.

Употреба в педиатрията: Не е установена безопасността и ефективността при педиатрични пациенти на възраст под две години (вж. също раздел 5.1). Voriconazole е показан за педиатрични пациенти на възраст 2 г 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 voriconazole.

Phenytoin (CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор): Препоръчва се внимателно мониториране на фенитоиновите нива при едновременно приложение на phenytoin и voriconazole. Едновременното приложение на voriconazole и phenytoin трябва да се избягва, освен когато ползата надвишава риска (вж. раздел 4.5).

Rifabutin (CYP450 индуктор): При едновременно приложение на rifabutin и voriconazole се препоръчва внимателно мониториране на пълната кръвна картина и за нежелани лекарствени реакции към rifabutin (напр. увеит). Едновременното приложение на voriconazole и rifabutin трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава риска (вж. раздел 4.5).

Methadone (CYP3A4 субстрат). При едновременно приложение с voriconazole се препоръчва често мониториране за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързана с methadone, включително удължаване на QTc, тъй като след едновременно приложение на voriconazole е било наблюдавано повишение на концентрациите на methadone. Възможно е да се наложи намаляване на дозата на methadone (вж. раздел 4.5).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Освен данните, посочени другаде, при здрави доброволци от мъжки пол са били проведени проучвания за лекарствени взаимодействия, включващи многократно приложение до постигане на равновесни концентрации с перорален voriconazole в дозировка 200 mg два пъти дневно. Резултатите от тях съответстват на тези при други популации и начини на приложение.

В този раздел се разглеждат ефектите на други лекарствени продукти върху voriconazole, ефектите на voriconazole върху други лекарствени продукти и двупосочни взаимодействия. Взаимодействията, принадлежащи към първите две посочени категории, са представени в следния ред: противопоказания, ефекти, налагащи коригиране на дозировката и внимателно клинично и/или биологично мониториране и ефекти, които не водят до значително фармакокинетично взаимодействие, но биха могли да бъдат от клиничен интерес в тази терапевтична сфера.

Ефекти на други лекарствени продукти върху voriconazole

Voriconazole се метаболизира от изоензимите на цитохром P450 CYP2C9 и CYP3A4. Инхибиторите или индукторите на тези изоензими могат съответно да намалят или да увеличат плазмените концентрации на voriconazole.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

Rifampicin (CYP450 индуктор): Rifampicin (600 mg веднъж дневно) понижава C_{max} (максималната плазмена концентрация) и AUC_t (площта под кривата на времето на плазмена концентрация в границите на дозовия интервал) на voriconazole съответно с 93% и 96%. Едновременното приложение на voriconazole и rifampicin е противопоказано (вж. раздел 4.3).

Ritonavir (мощен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат): Ritonavir (400 mg два пъти дневно) е понижил средните равновесни C_{max} и AUC_t на пероралния voriconazole съответно с 66% и 82% при здрави доброволци с изключение на един от тях, при който е било наблюдавано 2.5-кратно увеличение на AUC_t . За дози на ritonavir, по-ниски от 400 mg, не може да бъде направена екстраполация. Повторното перорално приложение на voriconazole не е довело до сигнификантен ефект върху равновесните C_{max} и AUC_t на ritonavir след приложението на повторна доза при здрави доброволци. Едновременното приложение на voriconazole и ritonavir (400 mg или повече два пъти дневно) е противопоказано (вж. раздел 4.3).

Carbamazepine и phenobarbital (мощни CYP450 индуктори): Въпреки, че не са изследвани, carbamazepine или phenobarbital вероятно понижават значително плазмените концентрации на voriconazole.

Едновременното приложение на voriconazole с carbamazepine или phenobarbital е противопоказано (вж. раздел 4.3).

Cimetidine (неспецифичен CYP450 инхибитор, повишава рН на стомаха): Cimetidine (400 mg два пъти дневно) повишава C_{max} и AUC_t на voriconazole съответно с 18% и 23%. Не се препоръчва корекция на дозата на voriconazole.

Ranitidine (повишава рН на стомаха): Ranitidine (150 mg два пъти дневно) няма значим ефект върху C_{max} и AUC_t на voriconazole.

Макролидни антибиотици: Erythromycin (CYP3A4 инхибитор; 1 g два пъти дневно) и azithromycin (500 mg веднъж дневно) нямат значим ефект върху C_{max} и AUC_t на voriconazole.

Ефекти на voriconazole върху други лекарствени продукти

Voriconazole инхибира действието на изоензимите на цитохром P450, CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Следователно, voriconazole може потенциално да повиши плазмените нива на веществата, метаболизиращи се от тези CYP450 изоензими.

Terfenadine, astemizole, cisapride, primozide и quinidine (CYP3A4 субстрати): Въпреки че не е изследвано, едновременното приложение на voriconazole и terfenadine, astemizole, cisapride, primozide или quinidine е противопоказано, тъй като повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до удължаване на QTc и в редки случаи настъпване на *torsades de pointes* (вж. раздел 4.3).

Sirolimus (CYP3A4 субстрат): Voriconazole повишава C_{max} и AUC_t на sirolimus (2 mg еднократна доза) съответно с 556% и 1014%. Едновременното приложение на voriconazole и sirolimus е противопоказано (вж. раздел 4.3).

Ерго-алкалоиди (CYP3A4 субстрати): Въпреки че не е изследвано, voriconazole може да повиши плазмените концентрации на ерго-алкалоидите (ergotamine и dihydroergotamine) и да доведе до ерготизъм. Едновременното приложение на voriconazole и ерго-алкалоиди е противопоказано (вж. раздел 4.3).

Cyclosporin (CYP3A4 субстрат): При стабилни реципиенти на бъбречен трансплантат voriconazole повишава C_{max} и AUC_t на cyclosporine съответно с минимум 130% и 70%. При започване на voriconazole при пациенти, които вече получават cyclosporine, се препоръчва дозата на cyclosporine да бъде намалена наполовина, а нивата на cyclosporine трябва да бъдат внимателно мониторирани. Повишените нива на cyclosporine са свързани с увеличаване на токсичността.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

При спиране на лечението с voriconazole нивата на cyclosporine трябва да бъдат внимателно мониторираны и при нужда дозата трябва да бъде повишена.

Methadone (CYP3A4 субстрат): При лица, получаващи поддържаща доза methadone (32-100 mg веднъж дневно), едновременното приложение на перорален voriconazole (400 mg два пъти дневно за 1 ден, след това 200 mg два пъти дневно за четири дни) повишава C_{max} и AUC_T на фармакологично активния R-methadone съответно с 31% и 47%, докато C_{max} и AUC_T на S-енантиомера нараства приблизително със съответно 65% и 103%. Плазмените концентрации на voriconazole по време на едновременно приложение с methadone са били сравними с нивата на voriconazole (обобщени съществуващи данни) при здрави доброволци без друго съпътстващо лечение. По време на едновременно приложение се препоръчва често мониториране за нежелани лекарствени реакции и токсичност, свързани с повишени плазмени концентрации на methadone, включително удължаване на QT. Може да е необходимо понижение на дозата на methadone.

Tacrolimus (CYP3A4 субстрат). Voriconazole повишава C_{max} и AUC_T (площта под кривата на времето на плазмена концентрация до последното количествено доловимо измерване) на tacrolimus (0.1 mg/kg единична доза) съответно със 117% и 221%. При започване на voriconazole при пациенти, които вече получават tacrolimus, се препоръчва дозата на tacrolimus да бъде намалена до една трета от изходната доза, а нивото на tacrolimus да бъде внимателно мониторирано. Повишените нива на tacrolimus са свързани с нефротоксичност. При прекратяване на лечението с voriconazole нивата на tacrolimus трябва да бъдат внимателно мониторираны, а дозата да бъде повишена според нуждите.

Перорални антикоагуланти:

Warfarin (CYP2C9 субстрат): Едновременното приложение на voriconazole (300 mg два пъти дневно) и warfarin (30 mg еднократна доза) повишава максималното протромбиново време с 93%. При едновременно приложение на warfarin и voriconazole се препоръчва често мониториране на протромбиновото време.

Други перорални антикоагуланти, напр. phenprocoumon, аспеносумарол (CYP2C9, CYP3A4 субстрати): Въпреки че не е изследвано, voriconazole може да повиши плазмените концентрации на кумарините и следователно да предизвика повишаване на протромбиновото време. Ако пациенти, получаващи кумаринови лекарства, се лекуват едновременно с voriconazole, протромбиновото време трябва задължително да бъде мониторирано на чести интервали, а дозировката на антикоагулантите – съответно съобразена.

Сулфанилурейна група (CYP2C9 субстрати): Въпреки че не е изследвано, voriconazole може да повиши плазмените нива на сулфанилурейните лекарства (напр. tolbutamide, glipizide и glyburide) и следователно да причини хипогликемия. Препоръчва се внимателно мониториране на кръвната захар при едновременно приложение.

Статини (CYP3A4 субстрати): Въпреки че не е изследвано клинично, има доказателства, че voriconazole инхибира метаболизма на lovastatin *in vitro* (човешки чернодробни микрозоми). Следователно, съществува вероятност voriconazole да повиши плазмените нива на статини, които се метаболизират от CYP3A4. При комбинирано приложение се препоръчва да се коригира дозата на статина. Повишените статинови нива се свързват с рабдомиолиза.

Бензодиазепини (CYP3A4 субстрати): Въпреки че не е изследвано клинично, има доказателства, че voriconazole инхибира метаболизма на midazolam *in vitro* (човешки чернодробни микрозоми). Следователно, съществува вероятност voriconazole да повиши плазмените нива на бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4 (midazolam и triazolam), и да доведе до удължен седативен ефект. Препоръчва се при комбинирано приложение да се коригира бензодиазепиновата доза.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

Винка-алкалоиди (CYP3A4 субстрати): Въпреки че не е изследвано, voriconazole може да повиши плазмените нива на винка-алкалоидите (напр. vincristine и vinblastine) и да доведе до невротоксичност.

Prednisolone (CYP3A4 субстрат): Voriconazole повишава C_{max} и AUC_t на prednisolone (60 mg еднократна доза) съответно с 11% и 34%. Не се препоръчва корекция на дозата.

Digoxin (P-гликопротеин медиран транспорт): Voriconazole не е показал сигнификантен ефект върху C_{max} и AUC_t на digoxin (0.25 mg веднъж дневно).

Микофенолова киселина (субстрат на UDP-глюкуронил трансферазата): Voriconazole не е показал ефект върху C_{max} и AUC_t на микофеноловата киселина (1 g еднократна доза).

Двупосочни взаимодействия

Phenytoin (CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор): Едновременната употреба на voriconazole и phenytoin трябва да бъде избягвана, освен когато ползата е по-голяма от риска.

Phenytoin (300 mg веднъж дневно) понижава C_{max} и AUC_t на voriconazole съответно с 49% и 69%. Voriconazole (400 mg два пъти дневно, вижте раздел 4.2) повишава C_{max} и AUC_t на phenytoin (300 mg веднъж дневно) съответно с 67% и 81%. Препоръчва се внимателно мониториране на плазмените нива на phenytoin, когато phenytoin се прилага едновременно с voriconazole.

Phenytoin може да бъде комбиниран с voriconazole при условие, че поддържащата доза voriconazole се повиши на 5 mg/kg интравенозно два пъти дневно или от 200 mg на 400 mg перорално два пъти дневно (100 до 200 mg перорално два пъти дневно при пациенти с телесно тегло под 40 kg), вж. раздел 4.2.

Rifabutin (CYP450 индуктор): Едновременната употреба на voriconazole и rifabutin трябва да бъде избягвана, освен ако ползата не надвишава риска. Rifabutin (300 mg веднъж дневно) понижава C_{max} и AUC_t на voriconazole в доза 200 mg два пъти дневно съответно с 69% и 78%. По време на едновременно приложение с rifabutin C_{max} и AUC_t на voriconazole в доза 350 mg два пъти дневно са били съответно 96% и 68% от нивата при самостоятелно приложение в доза 200 mg два пъти дневно. При доза на voriconazole 400 mg два пъти дневно C_{max} и AUC_t са били съответно със 104% и 87% по-високи, отколкото при самостоятелно приложение на voriconazole в доза 200 mg два пъти дневно. Voriconazole в доза 400 mg два пъти дневно е повишил C_{max} и AUC_t на rifabutin съответно със 195% и 331%.

Ако едновременното приложение на rifabutin и voriconazole е оправдано, то тогава поддържащата доза на voriconazole може да бъде повишена до 5 mg/kg интравенозно два пъти дневно или от 200 на 350 mg перорално два пъти дневно (100 до 200 mg перорално два пъти дневно при пациенти с телесно тегло под 40 kg) (вж. раздел 4.2). При едновременно приложение на rifabutin и voriconazole се препоръчва внимателно мониториране на пълната кръвна картина и за нежелани лекарствени реакции към rifabutin (напр. увеит).

Omeprazole (CYP2C19 и инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат): Omeprazole (40 mg веднъж дневно) повишава C_{max} и AUC_t на voriconazole съответно с 15% и 41%. Не се препоръчва корекция на дозата на voriconazole. Voriconazole повишава C_{max} и AUC_t на omeprazole съответно със 116% и 280%. При започване на терапия с voriconazole при пациенти, получаващи вече omeprazole, се препоръчва намаляване наполовина на дозата на omeprazole. Метаболизмът на други инхибитори на протонната помпа, които са CYP2C19 субстрати, също може да бъде инхибиран от voriconazole.

Indinavir (CYP3A4 инхибитор и субстрат): Indinavir (800 mg три пъти дневно) няма сигнификантен ефект върху C_{max} , C_{min} и AUC_t на voriconazole.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

Voriconazole няма сигнификантен ефект върху C_{max} и AUC_t на indinavir (800 mg три пъти дневно).

Efavirenz (ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат): В равновесни концентрации efavirenz (400 mg перорално веднъж дневно) е понижил средните равновесни C_{max} и AUC_t на voriconazole съответно с 61% и 77% при здрави доброволци. В същото проучване voriconazole в равновесни концентрации при здрави доброволци е повишил средните равновесни C_{max} и AUC_t на efavirenz съответно с 38% и 44%. Едновременното приложение на voriconazole и efavirenz е противопоказано вж. раздел 4.3).

Други инхибитори на HIV- протеазата (CYP3A4 инхибитори): *In vitro* проучвания предполагат, че voriconazole може би инхибира метаболизма на инхибитори на HIV-протеазата (напр. saquinavir, amprenavir и nelfinavir). *In vitro* проучвания показват също, че метаболизмът на voriconazole може да бъде инхибиран от инхибитори на HIV-протеазата. Резултатите от комбинирането на voriconazole с други инхибитори на HIV-протеазата, обаче, не могат да бъдат предвидени при човека само с *in vitro* проучвания. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани за настъпване на лекарствена токсичност и/или загуба на ефект по време на комбинирано приложение на voriconazole и инхибитори на HIV-протеазата.

Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) (CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори): *In vitro* проучвания показват, че метаболизмът на voriconazole може да бъде инхибиран от delavirdine. Въпреки че не е изследван, метаболизмът на voriconazole може да бъде индуциран от nevirapine. Едно *in vivo* проучване е показало, че voriconazole инхибира метаболизма на efavirenz. Voriconazole може също да инхибира метаболизма на NNRTI, освен този на efavirenz. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани за всяко настъпване на лекарствена токсичност и/или липса на ефект по време на едновременно приложение на voriconazole и NNRTI. Едновременното приложение на voriconazole и efavirenz е противопоказано (вж. раздел 4.3).

Voriconazole трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти със съпътстващо лечение, за което се знае, че удължава QT интервала. Когато съществува и потенциална възможност voriconazole да повиши плазмените нива на вещества, метаболизиращи се от CYP3A4 изоензими (някои антихистамини, quinidine, cisapride, primozide) едновременното приложение е противопоказано (вж. раздел 4.3).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Липсва адекватна информация за употребата на VFEND при бременни жени.

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск при човека е неизвестен.

VFEND не трябва да бъде прилаган при 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 лечението.

Кърмене

Екскрецията на voriconazole в майчиното мляко не е изследвана. Кърменето трябва да бъде прекратено при започване на лечението с VFEND.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

Voriconazole може да причини преходни и обратими промени в зрението, включително замъглено виждане, променени/засилени зрителни възприятия и/или фотофобия. Докато имат такива оплаквания, пациентите трябва да избягват потенциално рискови задачи, като шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на voriconazole се основава на интегрирана база данни за безопасността при повече от 2000 лица (1655 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 са били лекувани с voriconazole в продължение на повече от 12 седмици, а 136 от тях са получавали voriconazole над 6 месеца.

В следващата таблица, като се има предвид че мнозинството от проучванията са имали открит характер, са включени според засегнатите органни системи и честотата си (много чести >1/10, чести >1/100 и <1/10, не чести >1/100 и <1/1000, редки <1/1000) всички каузални нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били зрителни смущения, фебрилитет, 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 сигнификантни разлики по възраст, раса или пол.

Нежелани лекарствени реакции при лица, получаващи voriconazole

Органни системи	Нежелани лекарствени реакции
Организмът като цяло	
Много чести	Фебрилитет, главоболие, болки в корема
Чести	Студени тръпки, астения, болки в гърба, гръдна болка, реакции/възпаление в мястото на инжектиране, оток на лицето, грипopodobен синдром
Не чести	Алергична реакция, анафилактична реакция, ангиоедем, перитонит
Сърдечно-съдова система	
Чести	Хипотония, тромбоза, флебит
Не чести	Предсърдна аритмия, брадикардия, синкоп, тахикардия, камерна аритмия, камерно мъждене, надкамерна тахикардия, удължаване на QT интервала
Редки	Пълнен AV блок, бедрен блок, нодална аритмия, камерна тахикардия, torsade de pointes
Храносмилателна система	
Много чести	Гадене, повръщане, диария
Чести	Повишение на функционалните чернодробни проби (включително ASAT, ALAT, алкална фосфатаза, GGT, LDH, билирубин), жълтеница, хейлит, холестатична жълтеница, гастроентерит
Не чести	Холецистит, холелитиаза, констипация, дуоденит, диспепсия, увеличение на черния дроб, гингивит, глосит, хепатит,



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

	чернодробна недостатъчност, панкреатит, едем на езика
Редки	Псевдомембранозен колит, хепатална кома
Ендокринна система	
Не чести	Адренкортикална недостатъчност
Кръв и лимфна система	
Чести	Тромбоцитопения, анемия (включително макроцитна, микроцитна, нормоцитна, мегалобластна, апластична), левкопения, панцитопения, пурпура
Не чести	Лимфаденопатия, агранулоцитоза, еозинофилия, дисеминирана вътресъдова коагулация, костно-мозъчна супресия
Редки	Лимфангит
Метаболизъм и хранене	
Много чести	Периферни отоци
Чести	Хипокалиемия, повишен креатинин, хипогликемия
Не чести	Повишена урея, албуминурия, хиперхолестеролемия
Редки	Хипертиреозидизъм, хипотиреоидизъм
Скелетно-мускулна система	
Не чести	Артрит
Нервна	
Чести	Виене на свят, халюцинации, обърканост, депресия, тревожност, тремор, възбуда, парестезии
Не чести	Атаксия, мозъчен оток, диплопия, хипестезия, нистагъм, вертиго
Редки	Синдром на Guillain-Barre, окуло-вирусна криза, хипертония, екстрапирамиден синдром, безсъние, енцефалопатия, сънливост по време на инфузията
Дихателна система	
Чести	Респираторен дистрес-синдром, белодробен оток, синуит
Кожа и придатъци	
Много чести	Обрив
Чести	Пруритус, макулопапулозен обрив, кожни реакции на фоточувствителност, алоpecia, ексфолиативен дерматит
Не чести	Доказана лекарствена ерупция, екзема, псориазис, синдром на Stevens-Johnson, уртикария
Редки	Дискоиден лупус еритематозус, еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза
Специализирани сетивни органи	
Много чести	Зрителни нарушения (включително променени/засилени зрителни възприятия, намаление на ERG амплитудата, замъглено виждане, промени в цветното зрение, фотофобия)
Не чести	Блефарит, неврит на n. opticus, папиледем



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

	склерит, променени вкусови възприятия
Редки	Кръвоизлив на ретината, помътняване на роговицата, атрофия на n. opticus, хипакузис, тинитус
Урогенитална система	
Чести	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия
Не чести	Нефрит
Редки	Бъбречна тубуларна некроза

Зрителни нарушения

Зрителните нарушения, свързани с лечение с voriconazole са били много чести. В краткосрочни, както и дългосрочни, клинични проучвания приблизително 30% от лицата са получили променени/засилени зрителни възприятия, замъглено виждане, промени в цветното виждане или фотофобия. Зрителните нарушения са преходни и напълно обратими, като мнозинството от тях преминават спонтанно в рамките на 60 минути и не са били наблюдавани клинично значими дълготрайни зрителни ефекти. Има данни за отслабване на тези ефекти при повторни дози voriconazole. Зрителното нарушение по принцип е леко, рядко води до прекратяване на лечението и не е свързано с дълготрайни последици. 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 voriconazole върху функцията на ретината voriconazole е предизвикал намаление на амплитудата на ретинограмата (ERG). ERG измерва електрическите токове в ретината. ERG промените не са прогресирали в рамките на 29-дневното лечение и са били напълно обратими след спиране на voriconazole.

Дерматологични реакции

Дерматологичните реакции са били чести при пациенти, лекувани с voriconazole в клинични проучвания, но тези пациенти са имали сериозни подлежащи заболявания и са получавали множество съпътстващи лекарства. 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 еритема мултиформе по време на лечение с VFEND.

Ако пациентът развие обрив, той трябва да бъде често мониториран и VFEND да бъде спряно, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност, особено при дълготрайно лечение (вж. също раздел 4.4).

Чернодробни функционални проби

Общата честота на клинично значимите отклонения в трансаминазите в програмата за клинично проучване на voriconazole е 13.4% (200/1493) от лицата, лекувани с voriconazole. Отклоненията в чернодробните функционални проби са претърпяли обратно развитие както по време на лечението без корекция на дозата, така и след съобразяване на дозата, включително и спиране на лечението.

Voriconazole се свързва не често 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. раздел 4.4).

Реакции свързани с инфузията

По време на инфузия на интравенозната форма на voriconazole при здрави доброволци е имало случаи на реакции от анафилактоиден тип, включително зачервяване, фебрилитет, изпотяване, тахикардия, стягане в гърдния кош, диспнея, прилошаване, гадене, гърбеш и обрив. Симптомите са се появявали веднага след започване на инфузията (вж. също раздел 4.4).

Употреба в педиатрията



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

VFEND® powder for solution for infusion

Безопасността на voriconazole е изследвана при 245 деца на възраст от 2 до < 12 години, които са лекувани с voriconazole при фармакокинетични проучвания (87 педиатрични пациента) и по благотворителни програми (158 педиатрични пациента). Профилът на нежеланите събития при тези 245 педиатрични пациента е бил сходен, с този при възрастни.

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 voriconazole. Съобщава се за единичен случай на фотофобия с продължителност 10 минути.

Не е известно да има антидот на voriconazole.

Клирънсът на voriconazole 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 voriconazole и SBECD от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код: J02A C03

Антимикотични агенти за системно приложение – Триазолови производни

Механизъм на действие

In vitro voriconazole проявява широкоспектърна антимикотична активност с антимикотичен ефект срещу *Candida* spp. (включително fluconazole-резистентни *C. krusei* и резистентни щамове *C. glabrata* и *C. albicans*) и фунгицидна активност срещу всички тествани видове *Aspergillus*. Допълнително voriconazole показва *in vitro* фунгицидна активност срещу изолиращи се микотични патогени, включително и тези като *Scedosporium* или *Fusarium*, които имат ограничена чувствителност към съществуващите антимикотични лекарства. Начинът му на действие е инхибиране на микотичното цитохром Р450-медирано 14 α -стерол деметилиране, основно стъпало в биосинтезата на ергостерол.

В проучвания при животни съществува корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация и ефикасността срещу експериментални микози. За разлика от това, в клинични проучвания изглежда липсва корелация между стойностите на минималната инхибираща концентрация и клиничните резултати. Нещо повече, изглежда липсва корелация между плазмените нива и клиничния резултат. Това е типично за азоловите антимикотици.

Микробиология

Клинична ефективност (с частичен или пълен отговор, вж. по-долу при Клиничен опит) беше демонстрирана 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) са били изолирани случаи на инфекция с *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus*



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

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 беше наблюдавана за *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*, като повечето случаи бяха потиснати от концентрации на voriconazole 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.

Пробите за култивиране на гъбички 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 коригирано по съответния начин.

Идентифицирани са клинични изолати с понижена чувствителност към voriconazole. Независимо от това, повишените минимални инхибиращи концентрации не винаги корелират с клиничен неуспех и при пациенти, инфектирани с микроорганизми, резистентни на други азоли, е наблюдаван клиничен успех. Поради комплексното състояние на пациентите, включени в клиничните проучвания, е трудно да бъде направена корелация между *in vitro* активност и клиничен резултат и все още предстои да бъдат установени границите на ефикасност на voriconazole.

Клиничен опит

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

Aspergillus инфекции – ефикасност при аспергилозни пациенти с лоша прогноза

Voriconazole има *in vitro* фунгицидна активност срещу *Aspergillus* spp. В рандомизирано, многоцентрово открито проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици, беше демонстрирано, че първичното лечение на острата инвазивна аспергилоза с voriconazole е ефикасно и свързано с по-добра преживяемост спрямо конвенционалното лечение с amphotericin B. Задоволителен глобален отговор (пълно или частично обратно развитие на всички съответстващи на заболяването симптоми и белези и първоначално установени рентгенови/бронхоскопски промени) е бил наблюдаван при 53% от лекуваните с voriconazole пациенти в сравнение с 31% от пациентите, лекувани с amphotericin B. Преживяемостта към 84-ия ден е била статистически значимо по-висока с voriconazole, отколкото с референтното лекарство, а по отношение на времето до настъпване на смъртта и времето до прекъсване на лечението поради прояви на токсичност проучването доказва клинична и статистически значима полза от voriconazole.

Това проучване потвърждава данните от по-ранно проспективно проучване, при което е имало 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 voriconazole в сравнение с терапевтична схема, включваща amphotericin B, последван от fluconazole при първично лечение на кандидемия беше демонстрирана и позволено



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

сравнително проучване. В проучването са включени 370 пациенти без неутропения (на възраст над 12 години) с документирана кандидемия, 248 от които са били лекувани с voriconazole. Девет пациента в групата, лекувана с voriconazole и пет в групата, лекувана с amphotericin B, последван от fluconazole, 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]) по слеп начин спрямо изпитваното лекарство) се дефинира като обратно развитие/подобрене на всички клинични белези и субективни симптоми на инфекция с унищожаване на *Candida* в 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) voriconazole и терапевтичният режим, включващ amphotericin B, последван от fluconazole, 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	Voriconazole (N=248)	Amphotericin B → fluconazole (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 проведеното антимиотично лечение, по-специално с fluconazole, е било неефективно. Успешен терапевтичен отговор е бил наблюдаван при 24 пациенти (при 15 – пълен, а при 9 – частичен). При fluconazole-резистентни щамове, принадлежащи към *C. Albicans*, успешен изход е бил отчетен при 3/3 случая с *C. krusei* (пълен терапевтичен отговор) и при 6/8 случая с *C. glabrata* (5 с пълен терапевтичен отговор, 1 с частичен отговор) инфекции. Данните за клинична ефикасност са били подкрепени от ограничено количество данни за чувствителност.

Scedosporium и *Fusarium* инфекции

Беше доказано, че voriconazole е ефективен срещу следните редки причинители на микоза:

Scedosporium spp.: Успешен терапевтичен отговор към лечение с voriconazole 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 бил 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 били лекувани успешно с voriconazole. 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 двамата от тях е отчетен успешен резултат.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

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

Продължителност на лечението

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

Клиничен опит при педиатрични пациенти

Лечение с voriconazole е провеждано при 61 педиатрични пациенти на възраст от 9 месеца до 15 години с доказана или вероятна 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) предшестващото антимиотично лечение е било неуспешно. Терапевтичните проучвания включват 5 пациенти на възраст 12-15 години, останалите пациенти са получили voriconazole по благотворителни програми (compassionate use). 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 еднократна доза е било проведено с цел оценка на ефекта върху QT интервала при здрави доброволци с три перорални дозировки voriconazole и ketoconazole. Плацебо-коригираното средно максимално удължаване на QTc спрямо изходната стойност след 800, 1200 и 1600 mg voriconazole е било съответно 5.1, 4.8 и 8.2 msec, а след 800 mg ketoconazole – 7.0 msec. Нито един участник в която и да е група не е получил удължаване на QTc ≥ 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 voriconazole 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 повишен риск от аспергилоза (главно пациенти със злокачествени новообразувания на лимфните или хемопоетични тъкани) наблюдаваните фармакокинетични характеристики – бърза и значителна абсорбция, акумулация и нелинейна фармакокинетика, съответстват на тези, наблюдавани при здрави доброволци.

Фармакокинетиката на voriconazole има нелинеен характер поради насищане на неговия метаболизъм. При повишаване на дозата се наблюдава по-голямо от пропорционалното нарастване при експозиция. 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). Ако се приложат препоръчаните интравенозни или перорални насищащи дози в рамките на първите 24 часа от приложението се достигат плазмени концентрации, близки до равновесните. Без приложение на насищаща доза натрупването се осъществява чрез многократно приложение два пъти дневно, при което равновесни плазмени концентрации на voriconazole са повечето лица се достигат към 6^{-ия} ден.

Абсорбция

След перорално приложение voriconazole се абсорбира почти напълно, като максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига 1-2 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на voriconazole след перорално приложение се изчислява на 96%. При



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

VFEND® powder for solution for infusion

многократно приложение на voriconazole едновременно с богата на мазнини храна C_{max} и AUC_t се понижават съответно с 34% и 24%. Абсорбцията на voriconazole не се влияе от промените в рН на стомаха.

Разпределение

Обемът на разпределение при равновесни концентрации на voriconazole 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 благотворителна програма, са показали установими концентрации от voriconazole при всички пациенти.

Метаболизъм

In vitro проучвания показват, че voriconazole се метаболизира от чернодробните цитохром Р450 изоензими СYP2С19, СYP2С9 и СYP3А4.

Индивидуалните различия във фармакокинетиката на voriconazole са големи.

In vivo проучвания показват, че СYP2С19 участва значимо в метаболизма на voriconazole. Този ензим проявява генетичен полиморфизъм. Например, очакванията са, че 15-20% от азиатското население са лоши метаболизатори. При кавказката (бялата) и черната раса честотата на лошите метаболизатори е 3-5%. Проучвания, проведени при здрави доброволци от кавказката раса и Япония сочат, че лошите метаболизатори показват средно 4 пъти по-висока експозиция (AUC_t) към voriconazole, отколкото съответните им хомозиготни екстензивни метаболизатори. Лица, които са хетерозиготни екстензивни метаболизатори показват средно 2 пъти по-висока експозиция към voriconazole, отколкото техните хомозиготни екстензивни метаболизатори.

Основен метаболит на voriconazole 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 voriconazole.

Екскреция

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

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

Крайният полуживот на voriconazole зависи от приложената доза и е приблизително 6 часа при 200 mg (перорална) доза. Поради нелинейната фармакокинетика, крайният полуживот няма значение за предсказване на кумулирането или елиминирането на voriconazole.

Фармакокинетични-фармакодинамични взаимодействия

В 10 терапевтични проучвания средните стойности на средните и максималните плазмени концентрации при отделните участници в проучванията са били съответно 2425 ng/ml (средно една четвърт в диапазон от 1193 до 4380 ng/ml) и 3742 ng/ml (средно една четвърт в диапазон от 2027 до 6302 ng/ml). В терапевтичните проучвания не се установява положителна зависимост между средна, максимална или минимална плазмена концентрация и ефикасността на voriconazole.

Анализите фармакокинетика-фармакодинамика на данните от клиничните проучвания разкриват положителна зависимост между плазмените концентрации на voriconazole и настъпилите отклонения в чернодробните функционални проби и зрителни смущения.



Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Пол

В едно проучване с многократна перорална доза стойностите на C_{max} и AUC_t при здрави доброволци от женски пол са били съответно с 83% и 113% по-високи, отколкото при здрави доброволци от мъжки пол (18-45 години). В същото проучване не са били наблюдавани сигнификантни разлики между стойностите на C_{max} и AUC_t на здрави доброволци в напреднала възраст от мъжки пол и здрави доброволци в напреднала възраст от женски пол (≥ 65 години).

В клиничната програма не е била правена корекция 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 напреднала възраст

В едно проучване с многократна перорална доза стойностите на C_{max} и AUC_t при здрави доброволци в напреднала възраст от мъжки пол (≥ 65 години) са били съответно с 61% и 86% по-високи, отколкото при здрави млади доброволци от мъжки пол (18-45 години). Липсват сигнификантни разлики между стойностите на C_{max} и AUC_t при здрави доброволци в напреднала възраст от женски пол (≥ 65 години) и здрави млади доброволци от женски пол (18-45 години).

В терапевтичните проучвания не е била правена корекция на дозата въз основа на възрастта. Наблюдавана е зависимост между плазмената концентрация и възрастта. Профилът на безопасност на voriconazole при млади и в напреднала възраст пациенти е бил сходен и следователно корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст не е необходима (вж. раздел 4.2).

Деца

Препоръчителната интравенозна доза при деца се базира на популяционен фармакокинетичен анализ на данните, събрани от 82 имунокомпрометирани деца на възраст от 2 до <12 години, които са били оценени в три фармакокинетични проучвания (изследващи еднократна интравенозна доза от 3 и 4 mg/kg два пъти дневно, многократни интравенозни дози от 3, 4, 6 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократни перорални дози суспензия от 4 и 6 mg/kg два пъти дневно). Повечето от пациентите са получавали повече от едно дозово ниво с максимална продължителност на дозирането от 30 дни.

Сравнението между популяционните фармакокинетични данни при децата и възрастни показват, че за да се постигне сравнима експозиция с тази, получена при възрастни след интравенозни поддържащи дози от 4 mg/kg два пъти дневно, се изисква интравенозна поддържаща доза от 7 mg/kg два пъти дневно при деца. По-високите интравенозни поддържащи дози при деца в сравнение с възрастните рефлектира по-високия елиминационен капацитет при деца, дължащ се на по-голямо съотношение на маса на черния дроб към телесна маса. За да се получат сравними експозиции с тези, получени при възрастни след интравенозни поддържащи дози от 3 mg/kg два пъти дневно, при деца се изискват интравенозни поддържащи дози от 4 mg/kg два пъти дневно.

Въз основа на популяционния фармакокинетичен анализ, не се налага коригиране на поддържащата доза или дозировката според възрастта при пациенти на възраст от 2 до < 12 години.

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция (стойности на серумния креатинин >2.5 mg/dl) настъпва кумулиране на интравенозния вехикулум SBECD. Вижте препоръките за дозиране и мониториране в раздели 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 voriconazole с протеините не е било засегнато от увредената чернодробна функция.

В проучване с многократно перорално дозиране 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 мониториране, изложени в раздели 4.2 и 4.4.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания за повторна дозова токсичност с voriconazole са показали, че черният дроб е прицелният орган. Подобно на други антимиотични лекарства хепатотоксичност е била наблюдавана при плазмени експозиции сходни с тези, получени в терапевтични дози при човека. При плъхове, мишки и кучета voriconazole е причинил и минимални промени в надбъбречните жлези. Конвенционалните проучвания за безопасна фармакология, генотоксичност или карциногенен потенциал не са разкрили специфичен риск за човека.

Репродуктивни проучвания показват, че voriconazole 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, voriconazole 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 понижение на естрадиоловите нива и съответстват на тези, наблюдавани при други азолови антимиотични лекарства.

Предклинични данни относно интравенозния вехикулум 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 на повторните дози. 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

Sulphobutylether beta cyclodextrin sodium (SBECD)

6.2. Физико-химични несъвместимости

Инфузионната форма на VFEND не трябва да бъде прилагана в една и съща инфузна канюла едновременно с разтвори на други лекарствени продукти, включително с разтвори на хранене (напр. Aminofusin 10% Plus). Натриевият бикарбонат в 4.2% разтвор не трябва да се смесва с инфузионна



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

инфузия е несъвместим с VFEND и не се препоръчва за употреба като разтворител. Съвместимостта с други негови концентрации е неизвестна.

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

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

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

6.3. Срок на годност

VFEND прах за инфузионен разтвор: 3 години.

VFEND представлява еднократна стерилна лиофилна доза без консервант. Следователно 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, 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

Приготвен концентрат: да се съхранява при 2°C до 8°C до 24 часа (в хладилник).

6.5 Вид на опаковката и съдържание

Опаковки, съдържащи един флакон от 30 ml за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I с гумена запушалка и алуминиево капаче с пластмасов печат.

6.6 Препоръки при употреба

Прахът се разтваря в 19 ml вода за инжекции, при което се получават 20 ml годеи за изтегляне бистър концентрат съдържащ 10 mg/ml voriconazole. Изхвърлете флакона с VFEND, ако вакуума неизтегля разтворителя във флакона. Препоръчва се използването на стандартна 20- милилитрова (неавтоматична) спринцовка, което да осигури изразходването на точното количество (19 ml) вода за инжекции. Медицинският 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, необходимия обем приготвен концентриран разтвор се добавя към препоръчвания съвместим инфузионен разтвор (уточнен по-долу), за да се получи окончателния разтвор на voriconazole, съдържащ 0.5-5.0 mg/ml.

Количества, необходими за получаване на 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 7 mg/kg (брой флакони)
10	-	4.0 ml (1)	-	7.0 ml (1)
15	-	6.0 ml (1)	-	10.5 ml (1)
20	-	8.0 ml (1)	-	14.0 ml (1)
25	-	10.0 ml (1)	-	17.5 ml (1)



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VFEND® powder for solution for infusion

30	9.0 ml (1)	12.0 ml (1)	18.0 ml (1)	21.0 ml (2)
35	10.5 ml (1)	14.0 ml (1)	21.0 ml (2)	24.5 ml (2)
40	12.0 ml (1)	16.0 ml (1)	24.0 ml (2)	28.0 ml (2)
45	13.5 ml (1)	18.0 ml (1)	27.0 ml (2)	31.5 ml (2)
50	15.0 ml (1)	20.0 ml (1)	30.0 ml (2)	35.0 ml (2)
55	16.5 ml (1)	22.0 ml (2)	33.0 ml (2)	-
60	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	36.0 ml (2)	-
65	19.5 ml (1)	26.0 ml (2)	39.0 ml (2)	-
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)	-

Voriconazole представлява еднократна лиофилизирана доза без консервант. Следователно, от микробиологична гледна точка приготвеният разтвор 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, освен ако приготвянето на разтвора е било направено в контролирани и валидирани асептични условия.

Приготвеният разтвор може да бъде разреден с:

- 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид за инфузия
- Рингер-лактат за интравенозна инфузия
- 5% глюкоза и Рингер-лактат за интравенозна инфузия
- 5% глюкоза и 0.45% натриев хлорид за интравенозна инфузия
- 5% глюкоза за интравенозна инфузия
- 5% глюкоза в 20 mEq калиев хлорид за интравенозна инфузия
- 0.45% натриев хлорид за интравенозна инфузия
- 5% глюкоза и 0.9% натриев хлорид за интравенозна инфузия

Съвместимостта на voriconazole с други, освен описаните по-горе или в раздел 6.2 разреждатели, не е известна.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20020672

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

01.08.2002

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

