**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Voriconazole DEMO 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Voriconazole DEMO 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Voriconazole DEMO 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg βορικοναζόλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: κάθε δισκίο περιέχει 91,00 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Voriconazole DEMO 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg βορικοναζόλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: κάθε δισκίο περιέχει 364,00 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Voriconazole DEMO 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Λευκού χρώματος, στρογγυλού σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (μέγεθος 7,0mm) με χαραγμένο “APO”στη μια πλευρά και “VOR” πάνω από το “50” στην άλλη πλευρά.

Voriconazole DEMO 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Λευκού χρώματος, διαμορφωμένου οβάλ σχήματος, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (μέγεθος 15,50 x 7,90 mm), με χαραγμένο “APO” στη μια πλευρά και“VOR 200” στην άλλη πλευρά.

1. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η βορικοναζόλη, είναι μια τριαζόλη, ένας αντιμυκητιασικός παράγοντας ευρέως φάσματος και ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω ως ακολούθως:

Θεραπεία της εν τω βάθει ασπεργίλλωσης.

Θεραπεία της καντινταιμίας σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς.

Θεραπεία σοβαρών εν τω βάθει, ανθεκτικών στην φλουκοναζόλη, λοιμώξεων από Candida

(συμπεριλαμβανομένης της C. krusei). Θεραπεία σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων που προκαλούνται από είδη Scedosporium και Fusarium.

Το Voriconazole DEMO πρέπει να χορηγείται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με εξελισσόμενες, πιθανώς επαπειλούσες τη ζωή λοιμώξεις.

Προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις σε υψηλού κινδύνου λήπτες αλλογενούς

μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαιμία πρέπει να παρακολουθούνται και να αποκαθίστανται, εάν είναι απαραίτητο, πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βορικοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Voriconazole DEMO είναι διαθέσιμο ως 50 mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία και 200 mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία.

*Ενήλικες*

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με την κατάλληλη δόση εφόδου είτε ενδοφλεβίως είτε με χορήγηση Voriconazole DEMO από του στόματος, για να επιτευχθούν συγκεντρώσεις στο πλάσμα την πρώτη ημέρα, παραπλήσιες αυτών στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Δεδομένης της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας μετά την από του στόματος χορήγηση (96% - βλ. παράγραφο 5.2), η μετάβαση από την ενδοφλέβια στην από του στόματος χορήγηση είναι αποδεκτή όταν ενδείκνυται κλινικά.

Ο πίνακας που ακολουθεί παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες για τη συνιστώμενη δοσολογία:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Ενδοφλέβια** | **Από του στόματος** |
| Ασθενείς 40 kg και άνω\* | Ασθενείς κάτω των 40 kg\* |
| Δοσολογικό σχήμα εφόδου (εντός των πρώτων 24 ωρών) | 6 mg/kg κάθε 12 ώρες | 400 mg κάθε 12 ώρες | 200 mg κάθε 12 ώρες |
| Δόση συντήρησης (μετά τις πρώτες 24 ώρες) | 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως | 200 mg δύο φορές ημερησίως | 100 mg δύο φορές ημερησίως |

\* Αυτό επίσης ισχύει για ασθενείς ηλικίας 15 ετών και μεγαλύτερους.

*Διάρκεια θεραπείας*

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη, εξαρτώμενη από

την κλινική και μυκητολογική ανταπόκριση του ασθενούς. Για τη μακροχρόνια έκθεση στη βορικοναζόλη για διάστημα μεγαλύτερο των 180 ημερών (6 μήνες) απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους - κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

*Προσαρμογή δόσης (Ενήλικες)*

Στην περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία, η δόση συντήρησης μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg δύο φορές ημερησίως στην από του στόματος χορήγηση. Σε ασθενείς κάτω των 40 kg, η από του στόματος χορηγούμενη δόση μπορεί να αυξηθεί στα 150

mg δύο φορές ημερησίως.

Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη θεραπεία σε μία υψηλότερη δόση, μειώστε την από του στόματος δόση κατά 50 mg σταδιακά μέχρι τη δόση συντήρησης των 200 mg δύο φορές την ημέρα (ή 100 mg δύο φορές την ημέρα για ασθενείς κάτω των 40 kg).

Σε περίπτωση χρήσης ως προφύλαξη, ανατρέξτε παρακάτω.

*Παιδιά (2 έως < 12 ετών) και νεαροί έφηβοι με χαμηλό σωματικό βάρος (12 έως 14 ετών και < 50 kg)*

Η βορικοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με την παιδιατρική δοσολογία, καθώς αυτοί οι νεαροί έφηβοι μπορεί να μεταβολίζουν τη βορικοναζόλη με τρόπο που μοιάζει περισσότερο με αυτόν των παιδιών παρά με των ενηλίκων.

Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα είναι ως ακολούθως:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Ενδοφλέβια** | **Από του στόματος** |
| **Δοσολογικό σχήμα****εφόδου (εντός των πρώτων 24 ωρών)** | 9 mg/kg κάθε 12 ώρες | Δεν συνιστάται |
| **Δόση συντήρησης (μετά τις πρώτες 24 ώρες)** | 8 mg/kg δύο φορές ημερησίως | 9 mg/kg δύο φορές ημερησίως (μία μέγιστη δόση των 350 mg δύο φορές ημερησίως) |

Σημείωση: Βασισμένη σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 112 ανοσοκατασταλμένους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 26 ανοσοκατασταλμένους εφήβους ηλικίας 12 έως <17 ετών.

Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας να γίνεται με το ενδοφλέβιο σχήμα και το από του στόματος σχήμα θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά την ύπαρξη σημαντικής κλινικής βελτίωσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μία ενδοφλέβια δόση των 8 mg/kg θα οδηγήσει σε έκθεση στη βορικοναζόλη περίπου 2 φορές υψηλότερη από μία από του στόματος δόση των 9

mg/kg.

Οι παραπάνω από του στόματος δοσολογικές συστάσεις για παιδιά βασίζονται σε μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε βορικοναζόλη ως κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Η βιοϊσοδυναμία μεταξύ της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα και των δισκίων δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό. Έχοντας υπόψη τον υποθετικά περιορισμένο χρόνο διέλευσης από το γαστρεντερικό σωλήνα σε παιδιατρικούς ασθενείς, η απορρόφηση των δισκίων ενδέχεται να είναι διαφορετική σε παιδιατρικούς συγκρινόμενη με ενήλικες ασθενείς. Επομένως η χρήση του ποσίμου εναιωρήματος συνιστάται σε παιδιά ηλικίας 2 έως <12 ετών.

*Όλοι οι υπόλοιποι έφηβοι (12 έως 14 ετών και ≥ 50 kg, 15 έως 17 ετών ανεξαρτήτως σωματικού βάρους).*

Η βορικοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τη δοσολογία των ενηλίκων.

*Προσαρμογή δοσολογίας (Παιδιά [2 έως <12 ετών] και νεαροί έφηβοι με χαμηλό σωματικό βάρος [12 έως 14 ετών και <50 kg])*

Εάν η ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία δεν είναι επαρκής, η δόση μπορεί να αυξηθεί

σταδιακά ανά 1 mg/kg (ή σταδιακά ανά 50 mg εάν χρησιμοποιήθηκε αρχικά η μέγιστη από του στόματος δόση των 350 mg). Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη θεραπεία, μειώστε τη δόση σταδιακά ανά 1 mg/kg (ή σταδιακά ανά 50 mg εάν χρησιμοποιήθηκε αρχικά η μέγιστη από του στόματος δόση των 350 mg).

Η χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Προφύλαξη σε Ενήλικες και Παιδιά

Η προφύλαξη θα πρέπει να αρχίσει κατά την ημέρα της μεταμόσχευσης και μπορεί να

χορηγείται για έως 100 ημέρες. Η προφύλαξη θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη ανάλογα με τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικής μυκητιασικής λοίμωξης (invasive fungal infection, IFI), όπως καθορίζεται από την ουδετεροπενία ή την ανοσοκαταστολή. Μπορεί να συνεχιστεί για έως 180 ημέρες μετά από τη μεταμόσχευση μόνο σε περίπτωση συνεχιζόμενης ανοσοκαταστολής ή νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (graft versus host disease, GvHD) (βλ. παράγραφο 5.1).

*Δοσολογία*

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για προφύλαξη είναι το ίδιο όπως και για τη θεραπεία

στις αντίστοιχες ηλικιακές ομάδες. Παρακαλώ ανατρέξτε στους πίνακες θεραπείας ανωτέρω.

*Διάρκεια προφύλαξης*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χρήσης της βορικοναζόλης για διάστημα μεγαλύτερο των 180 ημερών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε κλινικές δοκιμές.

Για τη χρήση της βορικοναζόλης στην προφύλαξη για διάστημα μεγαλύτερο των 180 ημερών (6 μήνες) απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους - κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι ακόλουθες οδηγίες εφαρμόζονται τόσο στη Θεραπεία όσο και στην Προφύλαξη

*Προσαρμογή της δόσης*

Για τη χρήση ως προφύλαξη, δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης σε περίπτωση έλλειψης αποτελεσματικότητας ή ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της βορικοναζόλης και η χρήση εναλλακτικών αντιμυκητιασικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.4. και 4.8).

*Προσαρμογές της δόσης σε περίπτωση συγχορήγησης*

Η φαινυτοΐνη μπορεί να συγχορηγηθεί με τη βορικοναζόλη εάν η δόση συντήρησης της

βορικοναζόλης αυξηθεί από 200 mg σε 400 mg από του στόματος, δύο φορές ημερησίως (100 mg σε 200 mg από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, σε ασθενείς με βάρος λιγότερο από 40 kg), βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5.

Ο συνδυασμός βορικοναζόλης με ριφαμπουτίνη θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν είναι δυνατόν.

Ωστόσο, εάν ο συνδυασμός είναι απολύτως αναγκαίος, η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης μπορεί να αυξηθεί από 200 mg σε 350 mg από του στόματος, δύο φορές ημερησίως (100 mg σε 200 mg από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, σε ασθενείς με βάρος λιγότερο από 40 kg), βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5.

Η εφαβιρένζη μπορεί να συγχορηγηθεί με τη βορικοναζόλη εάν η δόση συντήρησης της

βορικοναζόλης αυξηθεί σε 400mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφαβιρένζης μειωθεί κατά 50%, δηλαδή, σε 300 mg μία φορά ημερησίως. Όταν η θεραπεία με βορικοναζόλη σταματήσει, θα πρέπει να αποκατασταθεί η αρχική δόση της εφαβιρένζης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της βορικοναζόλης μετά την από του στόματος χορήγηση δεν επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας στην από του στόματος χορήγηση σε ασθενείς με ήπια ή βαριά νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 5.2).

Η βορικοναζόλη αιμοδιυλίζεται με μια κάθαρση της τάξης των 121 ml/min. Μια 4ωρη συνεδρία αιμοκάθαρσης δεν απομακρύνει επαρκή ποσότητα βορικοναζόλης ώστε να δικαιολογεί αναπροσαρμογή της δόσης.

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Συνιστάται να χρησιμοποιηθούν οι συνήθεις δόσεις εφόδου, αλλά η δόση συντήρησης να μειωθεί στο μισό σε ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική κίρρωση (Child-Pugh Α και Β) οι οποίοι λαμβάνουν βορικοναζόλη (βλ. παράγραφο 5.2).

Η Voriconazole DEMO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά χρόνια ηπατική κίρρωση (Child-Pugh C).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια του Voriconazole DEMO σε ασθενείς με μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (ασπαρτική τρανσαμινάση [AST], τρανσαμινάση της αλανίνης [ALT], αλκαλική φωσφατάση [AP] ή ολική χολερυθρίνη > το 5πλάσιο του ανώτατου ορίου της φυσιολογικής τιμής).

Η βορικοναζόλη έχει συνδεθεί με αυξήσεις στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και με κλινικά σημεία ηπατικής βλάβης, όπως ίκτερο, και πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μόνο όταν το όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή για την εμφάνιση τοξικότητας από το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Voriconazole DEMO σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών δεν έχει καθοριστεί. Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Voriconazole DEMO πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία ώρα μετά το γεύμα.

* 1. **Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με τα υποστρώματα του CYP3A4, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, ή κινιδίνη, καθώς οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών αυτών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του QTc και σε σπάνιες περιπτώσεις σε

torsades de pointes (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη, καθώς αυτές οι φαρμακευτικές ουσίες είναι πιθανό να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βορικοναζόλης (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση τυπικών δόσεων βορικοναζόλης με δόσεις εφαβιρένζης των 400 mg μία φορά

ημερησίως ή υψηλότερες αντενδείκνυται, καθώς η εφαβιρένζη μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βορικοναζόλης σε υγιείς εθελοντές σε αυτές τις δόσεις. Επίσης, η βορικοναζόλη αυξάνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της εφαβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.5, για χαμηλότερες δόσεις βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με υψηλή δόση ριτοναβίρης (400 mg και άνω δύο φορές ημερησίως), καθώς η

ριτοναβίρη μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βορικοναζόλης σε υγιείς εθελοντές σε αυτή τη δόση (βλ. παράγραφο 4.5, για χαμηλότερες δόσεις βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη), τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4, καθώς οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών ουσιών μπορούν να οδηγήσουν σε εργοτισμό (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με σιρόλιμους καθώς η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει σημαντικά τις

συγκεντρώσεις στο πλάσμα του σιρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με St.John’s Wort (βλ. παράγραφο 4.5).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπερευαισθησία

Απαιτείται προσοχή όταν συνταγογραφείται το Voriconazole DEMO σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία σε άλλα σκευάσματα αζολών (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Καρδιαγγειακό

Η βορικοναζόλη έχει συσχετιστεί με παράταση του διαστήματος QTc. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές περιπτώσεων torsades de pointes σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν βορικοναζόλη και είχαν παράγοντες κινδύνου, όπως ιστορικό καρδιοτοξικής χημειοθεραπείας, καρδιομυοπάθειας, υποκαλιαιμίας με παράλληλη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να συνεισέφεραν στην τελική έκβαση. Η βορικοναζόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με δυνητικές προαρρυθμικές καταστάσεις, όπως:

• Συγγενή ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QTc.

• Καρδιομυοπάθεια, ιδιαίτερα εάν είναι παρούσα καρδιακή ανεπάρκεια.

• Κολπική βραδυκαρδία.

• Υπάρχουσες συμπτωματικές αρρυθμίες.

• Παράλληλη λήψη φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησιαιμία και η υπασβεστιαιμία πρέπει να παρακολουθούνται και να αποκαθίστανται, εάν είναι απαραίτητο, πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βορικοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.2). Μία μελέτη διεξήχθει σε υγιείς εθελοντές, η οποία εξέτασε την επίδραση στο διάστημα QTc, εφάπαξ δόσεων βορικοναζόλης έως και 4 φορές μεγαλύτερων της συνήθους ημερήσιας δόσης. Κανείς εθελοντής δεν εμφάνισε διάστημα που να υπερβαίνει το όριο των 500 msec το οποίο δυνητικά είχε κλινική σημασία (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατική τοξικότητα

Σε κλινικές μελέτες, υπήρξαν μη συχνές περιπτώσεις σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη βορικοναζόλη (συμπεριλαμβανομένης κλινικής ηπατίτιδας, χολόστασης και κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων θανάτων). Περιπτώσεις ηπατικών αντιδράσεων σημειώθηκε ότι συνέβαιναν κυρίως σε ασθενείς με άλλα σοβαρά υποκείμενα νοσήματα (κυριότερα αιματολογική κακοήθεια). Παροδικές ηπατικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχουν συμβεί μεταξύ ασθενών οι οποίοι δεν έχουν άλλους αναγνωρίσιμους παράγοντες κινδύνου. Η ηπατική δυσλειτουργία είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8)

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Voriconazole DEMO πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ηπατική τοξικότητα. Η κλινική αντιμετώπιση θα πρέπει να περιλαμβάνει εργαστηριακή αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας (ειδικότερα AST και ALT) κατά την έναρξη της θεραπείας με Voriconazole DEMO και τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα θεραπείας. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο βραχεία∙ ωστόσο, εάν η θεραπεία συνεχιστεί με βάση την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2), η συχνότητα παρακολούθησης μπορεί να μειωθεί σε μία φορά τον μήνα, εάν δεν υπάρχουν μεταβολές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.

Εάν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας αυξηθούν σημαντικά, η χορήγηση του Voriconazole DEMO θα πρέπει να διακοπεί, εκτός εάν με βάση την ιατρική αξιολόγηση του κινδύνου-οφέλους της θεραπείας για τον ασθενή δικαιολογείται συνέχιση της χρήσης του. Η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργείται τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες.

Οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν υπάρξει αναφορές παρατεταμένων οπτικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, της οπτικής νευρίτιδας και του οιδήματος της οπτικής θηλής (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχει παρατηρηθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε βαριά άρρωστους ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται υπό θεραπεία με Voriconazole DEMO. Ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με βορικοναζόλη είναι πιθανό να λαμβάνουν συγχρόνως νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα και να έχουν ταυτόχρονα καταστάσεις οι οποίες μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

Πρέπει να παρακολουθούνται οι ασθενείς για την ανάπτυξη μη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Η παρακολούθηση πρέπει να συμπεριλαμβάνει εργαστηριακή αξιολόγηση, ειδικότερα της κρεατινίνης ορού.

Παρακολούθηση της παγκρεατικής λειτουργίας

Οι ασθενείς, ιδιαιτέρως οι παιδιατρικοί, με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας (π.χ., πρόσφατη χημειοθεραπεία, μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων [HSCT]), θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Voriconazole DEMO. Η παρακολούθηση της αμυλάσης ή της λιπάσης του ορού θα πρέπει να εξετάζεται σε αυτή την κλινική περίπτωση.

Δερματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Voriconazole DEMO, ασθενείς έχουν σπάνια αναπτύξει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson. Αν οι ασθενείς αναπτύξουν εξάνθημα, πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να διακόπτεται η χορήγηση του Voriconazole DEMO, αν οι βλάβες επιδεινωθούν.

Επιπρόσθετα, το Voriconazole DEMO έχει συσχετιστεί με φωτοτοξικότητα και ψευδοπορφυρία. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών, να αποφεύγουν την έντονη ή παρατεταμένη έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Voriconazole DEMO και να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτική ένδυση και αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF).

Μακροχρόνια θεραπεία

Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη μακροχρόνια θεραπεία με το Voriconazole DEMO; ως εκ τούτου θα πρέπει οι γιατροί να εξετάσουν την ανάγκη να περιοριστεί η έκθεση στο Voriconazole DEMO (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1):

Kαρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο έχει αναφερθεί σε ασθενείς, ορισμένοι από τους οποίους έχουν αναφέρει προηγούμενες φωτοτοξικές αντιδράσεις. Εάν εμφανισθούν αντιδράσεις από φωτοτοξικότητα, θα πρέπει να ζητηθεί συμβουλή από συμβούλιο ιατρών και ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ένα δερματολόγο. Θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή χορήγησης του Voriconazole DEMO. Θα πρέπει να πραγματοποιείται δερματολογική εκτίμηση σε συστηματική και τακτική βάση, κάθε φορά που συνεχίζεται η χορήγηση του Voriconazole DEMO παρά την εμφάνιση βλαβών που σχετίζονται με φωτοτοξικότητα, ώστε να επιτραπεί η πρώιμη ανίχνευση και η αντιμετώπιση προκαρκινικών βλαβών. Η χορήγηση του Voriconazole DEMO θα πρέπει να διακοπεί, εάν αναγνωριστούν προκαρκινικές βλάβες του δέρματος ή καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο.

Μη λοιμώδης περιοστίτιδα με αυξημένα επίπεδα φθορίου και αλκαλικής φωσφατάσης έχει αναφερθεί σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σκελετικό πόνο και ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με περιοστίτιδα, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της χορήγησης του Voriconazole DEMO μετά από συμβουλή από συμβούλιο ιατρών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Η βορικοναζόλη ενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερα. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση ενδέχεται να είναι περιορισμένη σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως <12 ετών με δυσαπορρόφηση και πολύ χαμηλό σωματικό βάρος για την ηλικία τους. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται ενδοφλέβια χορήγηση της βορικοναζόλης.

Η συχνότητα των αντιδράσεων φωτοτοξικότητας είναι υψηλότερη στον παιδιατρικό πληθυσμό. Καθώς έχει αναφερθεί εξέλιξη προς την εμφάνιση SCC, απαιτούνται αυστηρά μέτρα φωτοπροστασίας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Σε παιδιά που παρουσιάζουν φωτογηραντικές βλάβες, όπως φακίδες ή εφηλίδες, συνιστάται αποφυγή της ηλιακής ακτινοβολίας και δερματολογική παρακολούθηση ακόμη και μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Προφύλαξη

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία (ηπατοτοξικότητα, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν φωτοτοξικότητα και SCC, σοβαρές ή παρατεταμένες οπτικές διαταραχές και περιοστίτιδα), πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της βορικοναζόλης και της χρήσης εναλλακτικών αντιμυκητιασικών παραγόντων.

Φαινυτοΐνη (υπόστρωμα του CYP2C9 και ισχυρός επαγωγέας του CYP450)

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων φαινυτοΐνης, όταν η φαινυτοΐνη συγχορηγείται με βορικοναζόλη. Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και φαινυτοΐνης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.5).

Εφαβιρένζη (επαγωγέας του CYP450, αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4)

Όταν η βορικοναζόλη συγχορηγείται με εφαβιρένζη, η δόση της βορικοναζόλης θα πρέπει να

αυξάνεται στα 400 mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφαβιρένζης θα πρέπει να μειώνεται στα 300 mg κάθε 24 ώρες (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.5).

Ριφαμπουτίνη (επαγωγέας του CYP450)

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων ενεργειών της ριφαμπουτίνης (π.χ., ραγοειδίτιδα) όταν η ριφαμπουτίνη συγχορηγείται με βορικοναζόλη. Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και ριφαμπουτίνης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.5).

Ριτοναβίρη (ισχυρός επαγωγέας του CYP450, αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4)

Συγχορήγηση της βορικοναζόλης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg δύο φορές ημερησίως) θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν η εκτίμηση του κινδύνου/οφέλους για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.3).

Εβερόλιμους (υπόστρωμα του CYP3A4, υπόστρωμα της P-gp)

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με εβερόλιμους επειδή η βορικοναζόλη αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του εβερόλιμους. Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να επιτρέψουν δοσολογικές συστάσεις σε αυτή την περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.5).

Μεθαδόνη (υπόστρωμα του CYP3A4)

Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας που σχετίζεται με τη μεθαδόνη, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc, όταν η μεθαδόνη συγχορηγείται με βορικοναζόλη, καθώς τα επίπεδα της μεθαδόνης αυξάνονται μετά από συγχορήγηση βορικοναζόλης. Η ελάττωση της δόσης της μεθαδόνης ενδέχεται να είναι απαραίτητη (βλ. παράγραφο 4.5).

Οπιοειδή βραχείας δράσης (υπόστρωμα του CYP3A4)

Η μείωση στη δόση της αλφαιντανίλης, της φαιντανύλης και άλλων βραχείας δράσης οπιοειδών που έχουν παρόμοια δομή με την αλφαιντανίλη και μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ., σουφαιντανίλη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν συγχορηγούνται με βορικοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5). Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλφαιντανίλης παρατείνεται κατά 4 φορές όταν η αλφαιντανίλη συγχορηγείται με βορικοναζόλη, και σε μία ανεξάρτητη μελέτη που έχει δημοσιευθεί η ταυτόχρονη χορήγηση βορικοναζόλης με φαιντανύλη είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της AUC0-∞ της φαιντανύλης, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με οπιοειδή (συμπεριλαμβανομένης μίας μεγαλύτερης περιόδου παρακολούθησης του αναπνευστικού).

Οπιοειδή μακράς δράσης (υπόστρωμα του CYP3A4)

Η μείωση στη δόση της οξυκωδόνης και άλλων μακράς δράσης οπιοειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. υδροκωδόνη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν συγχορηγούνται με βορικοναζόλη. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με οπιοειδή (βλ. παράγραφο 4.5).

Φλουκοναζόλη (αναστολέας των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4)

Η συγχορήγηση από του στόματος βορικοναζόλης και από του στόματος φλουκοναζόλης είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση της Cmax και της AUCτ της βορικοναζόλης σε υγιείς εθελοντές. Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειφαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά, μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα δισκία Voriconazole DEMO περιέχουν λακτόζη και δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης του Lapp, ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η βορικοναζόλη μεταβολίζεται από και αναστέλλει τη δραστηριότητα των ισοενζύμων του

κυτοχρώματος Ρ450, CYP2C19, CYP2C9 και CYP3A4. Οι αναστολείς ή επαγωγείς αυτών

των ισοενζύμων μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις βορικοναζόλης στο πλάσμα, αντίστοιχα, και για την βορικοναζόλη υπάρχει πιθανότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα ουσιών που μεταβολίζονται από αυτά τα ισοένζυμα του CYP450.

Εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του φαρμάκου σε υγιείς ενήλικες άνδρες χρησιμοποιώντας πολλαπλές δόσεις μέχρι την επίτευξη σταθερής κατάστασης με από του στόματος βορικοναζόλη στα 200 mg δύο φορές ημερησίως (BID). Αυτά τα αποτελέσματα είναι σχετικά και με άλλους πληθυσμούς και οδούς χορήγησης.

Η βορικοναζόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με συγχορηγούμενη αγωγή που είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc. Όταν υπάρχει επίσης πιθανότητα για την

βορικοναζόλη να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα ουσιών που μεταβολίζονται από τα

ισοένζυμα CYP3A4 (ορισμένα αντιισταμινικά, κινιδίνη, σισαπρίδη, πιμοζίδη), η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.3).

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της βορικοναζόλης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (άπαξ ημερησίως ως «QD», δύο φορές ημερησίως ως «BID», τρεις φορές ημερησίως ως «TID» και μη καθορισμένο ως «ND»). Η κατεύθυνση του βέλους για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται στο διάστημα εμπιστοσύνης 90% της γεωμετρικής μέσης αναλογίας, το οποίο είναι είτε εντός (↔), κάτω (↓) ή πάνω (↑) από το εύρος 80-125%. Ο αστερίσκος (\*) υποδεικνύει μία αμφίδρομη αλληλεπίδραση. Τα AUCτ, AUCt και AUC0-∞ αντιπροσωπεύουν την περιοχή κάτω από την καμπύλη σε ένα διάστημα χορήγησης, από τον χρόνο μηδέν μέχρι τον χρόνο με ανιχνεύσιμη μέτρηση και από τον χρόνο μηδέν μέχρι το άπειρο, αντίστοιχα.

Οι αλληλεπιδράσεις στον πίνακα παρουσιάζονται με την ακόλουθη σειρά: αντενδείξεις, αυτές που απαιτούν προσαρμογή της δόσης και προσεκτική κλινική και/ή βιολογική παρακολούθηση και τέλος αυτές που δεν έχουν σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση αλλά ενδέχεται να παρουσιάζουν κλινικό ενδιαφέρον σε αυτό το θεραπευτικό πεδίο.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακευτικό προϊόν*****[Μηχανισμός αλληλεπίδρασης]*** | **Αλληλεπίδραση****Αλλαγές γεωμετρικού μέσου όρου (%)** | **Συστάσεις σχετικά με την** **συγχορήγηση** |
| Αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη και τερφεναδίνη*[υποστρώματα CYP3A4]* | Παρότι δεν μελετήθηκε, οι αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QTc και σπάνιες περιπτώσεις torsades de pointes | **Αντενδείκνυται**(βλ. παράγραφο 4.3) |
| Καρβαμαζεπίνη και μακράς δράσης βαρβιτουρικά (π.χ., φαινοβαρβιτάλη, μεφοβαρβιτάλη) *[ισχυροί επαγωγείς του CYP450]* | Παρότι δεν μελετήθηκε, η καρβαμαζεπίνη και τα μακράς δράσης βαρβιτουρικά είναι πιθανό να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα. | **Αντενδείκνυται**(βλ. παράγραφο 4.3 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακευτικό προϊόν*****[Μηχανισμός αλληλεπίδρασης]*** | **Αλληλεπίδραση****Αλλαγές γεωμετρικού μέσου όρου (%)** | **Συστάσεις σχετικά με την** **συγχορήγηση** |
| Εφαβιρένζη (ένας μη νουκλεοσιδικόςαναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης) *[επαγωγέας του CYP450,* *αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4]*Εφαβιρένζη 400 mg QD, συγχορηγούμενη με βορικοναζόλη 200 mg BID\*Εφαβιρένζη 300 mg QD, συγχορηγούμενη με βορικοναζόλη 400 mg BID\* | Εφαβιρένζη Cmax ↑ 38%Εφαβιρένζη AUCτ ↑ 44%Βορικοναζόλη Cmax ↓ 61%Βορικοναζόλη AUCτ ↓ 77%Σε σύγκριση με την εφαβιρένζη 600 mg QD,Εφαβιρένζη Cmax ↔Εφαβιρένζη AUCτ ↑ 17%Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200mg BID,Βορικοναζόλη Cmax ↑ 23%Βορικοναζόλη AUCτ ↓ 7% | Η χρήση τυπικών δόσεων βορικοναζόλης με δόσεις εφαβιρένζης των 400 mg QD ή υψηλότερες **αντενδείκνυται**(βλ. παράγραφο 4.3).Επιτρέπεται η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με εφαβιρένζη εάν η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης αυξηθεί στα 400 mg BID και η δόση τηςεφαβιρένζης μειωθεί στα 300 mg QD. Όταν διακοπεί η θεραπεία με βορικοναζόλη, θα πρέπει να αποκατασταθεί η αρχική δόση εφαβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4) |
| Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ., εργοταμίνη και διυδροεργοταμίνη)*[υποστρώματα του CYP3**A4]* | Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αλκαλοειδών της ερυσιβώδους όλυρας στο πλάσμα και να οδηγήσει σε εργοτισμό. | **Αντενδείκνυται**(βλ. παράγραφο 4.3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακευτικό προϊόν*****[Μηχανισμός αλληλεπίδρασης]*** | **Αλληλεπίδραση****Αλλαγές γεωμετρικού μέσου όρου (%)** | **Συστάσεις σχετικά με την** **συγχορήγηση** |
| Ριφαμπουτίνη*[ισχυρός επαγωγέας του CYP450]*300 mg QD 300 mg QD (συγχορηγούμενο με βορικοναζόλη 350 mg BID)\*300 mg QD (συγχορηγούμενο με βορικοναζόλη 400 mg BID) \* | Βορικοναζόλη Cmax ↓ 69%Βορικοναζόλη AUCτ ↓78%Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200mg BID,Βορικοναζόλη Cmax ↓ 4%Βορικοναζόλη AUCτ ↓ 32%Ριφαμπουτίνη Cmax ↑ 195%Ριφαμπουτίνη AUCτ ↑ 331%Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200 mg BID,Βορικοναζόλη Cmax ↑ 104%Βορικοναζόλη AUCτ ↑ 87%  | Η ταυτόχρονη χρήση βορικοναζόλης και ριφαμπουτίνης θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης μπορεί αυξηθεί στα 5 mg/kg ενδοφλεβίως BID ή από 200 mg σε 350 mg από του στόματος BID, (100 mg σε 200mg από του στόματος BID σε ασθενείς με βάρος μικρότερο από 40 κιλά) (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάταιπροσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την ριφαμπουτίνη (π.χ. ραγοειδίτιδα) όταν η ριφαμπουτίνη συγχορηγείται με βορικοναζόλη. |
| Ριφαμπικίνη (600 mg QD)*[ισχυρός επαγωγέας του CYP450]* | Βορικοναζόλη Cmax ↓ 93%Βορικοναζόλη AUCτ ↓ 96% | **Αντενδείκνυται**(βλ. παράγραφο 4.3) |
| Ριτοναβίρη (αναστολέας της πρωτεάσης) *[ισχυρός επαγωγέας του CYP450, αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4]*Υψηλή δόση (400mg BID)Χαμηλή δόση (100mg BID) \* | Ριτοναβίρη Cmax και AUCτ↔Βορικοναζόλη Cmax ↓ 66%Βορικοναζόλη AUCτ ↓82%Ριτοναβίρη Cmax ↓ 25%Ριτοναβίρη AUCτ ↓ 13%Βορικοναζόλη Cmax ↓ 24%Βορικοναζόλη AUCτ ↓ 39% | Η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με υψηλές δόσεις ριτοναβίρης (400mg και άνω BID) **αντενδείκνυται** (βλ. παράγραφο 4.3).Η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (100 mg BID) θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν η εκτίμηση του κινδύνου/οφέλους για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης. |
| **Φαρμακευτικό προϊόν*****[Μηχανισμός αλληλεπίδρασης]*** | **Αλληλεπίδραση****Αλλαγές γεωμετρικού μέσου όρου (%)** | **Συστάσεις σχετικά με την** **συγχορήγηση** |
| St. John’s Wort *[επαγωγέας του CYP450,* *επαγωγέας της P-gp]*300 mg TID (συγχορηγούμενο με εφάπαξ δόση βορικοναζόλης 400 mg ) | Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Βορικοναζόλη AUC0−∞ ↓ 59% | **Αντενδείκνυται**(βλ. παράγραφο 4.3) |
| Εβερόλιμους*[υπόστρωμα του CYP3A4,* *υπόστρωμα της P-gp]* | Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του εβερόλιμους στο πλάσμα | Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με εβερόλιμουςεπειδή η βορικοναζόλη αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του εβερόλιμους (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Φλουκοναζόλη (200 mg QD)*[αναστολέας των CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4]* | Βορικοναζόλη Cmax ↑ 57%Βορικοναζόλη AUCτ ↑ 79%Φλουκοναζόλη Cmax NDΦλουκοναζόλη AUCτ ND | Η μειωμένη δόση και/ή συχνότητα της βορικοναζόλης και της φλουκοναζόλης, τα οποία θα εξάλειφαν αυτή την επίδραση, δεν έχουν καθοριστεί. Συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη βορικοναζόλη εάν η χρήση της βορικοναζόλης γίνεται διαδοχικά μετά τη χρήση της φλουκοναζόλης. |
| Φαινυτοΐνη*[υπόστρωμα του CYP2C9 και ισχυρός επαγωγέας του CYP450]*300 mg QD300 mg QD (συγχορηγούμενη με βορικοναζόλη 400 mg BID)\* | Βορικοναζόλη Cmax ↓ 49%Βορικοναζόλη AUCτ ↓ 69%Φαινυτοΐνη Cmax ↑ 67%Φαινυτοΐνη AUCτ ↑ 81%Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200mg BID,Βορικοναζόλη Cmax ↑ 34%Βορικοναζόλη AUCτ ↑ 39% | Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και φαινυτοΐνης πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα.Η φαινυτοΐνη μπορεί νασυγχορηγηθεί με τη βορικοναζόλη, εάν η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης αυξηθεί στα 5 mg/kg ενδοφλεβίως BID ή από 200 mg σε 400 mg από του στόματος BID, (100 mg σε 200mg από του στόματος BID σε ασθενείς με βάρος μικρότερο από 40 κιλά) (βλ. παράγραφο 4.2).  |
| ΑντιπηκτικάΒαρφαρίνη (30 mg εφάπαξ δόση, συγχορηγούμενη με 300 mg βορικοναζόλης BID)*[υπόστρωμα του CYP2C9]*Άλλα από του στόματος χορηγούμενα κουμαρινικά(π.χ., φαινπροκουμόνη, ασενοκουμαρόλη)*[υποστρώματα των CYP2C9 και* *CYP3A4]* | Η μέγιστη αύξηση του χρόνου προθρομβίνης ήταν περίπου διπλάσια.Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των κουμαρινικών στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση στον χρόνο προθρομβίνης. | Συνιστάται η στενή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης ή άλλων κατάλληλων δοκιμασιών για την πήξη του αίματος και η δόση των αντιπηκτικών θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.  |
| Βενζοδιαζεπίνες (π.χ., μιδαζολάμη, τριαζολάμη, αλπραζολάμη)*[υποστρώματα του CYP3A4]* | Παρότι δεν μελετήθηκε κλινικά, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται από το CYP3A4 και να οδηγήσει σε παρατεταμένη κατασταλτική επίδραση. | Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των βενζοδιαζεπινών.  |
| Ανοσοκατασταλτικά*[υποστρώματα του CYP3A4]*Σιρόλιμους (2 mg εφάπαξ δόση)Κυκλοσπορίνη (σε σταθεροποιημένους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με κυκλοσπορίνη)Τακρόλιμους (0,1 mg/kg εφάπαξ δόση) | Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη,Σιρόλιμους Cmax ↑6,6 φορέςΣιρόλιμους AUC0−∞ ↑ 11 φορέςΚυκλοσπορίνη Cmax ↑ 13%Κυκλοσπορίνη AUCτ ↑ 70%Τακρόλιμους Cmax ↑ 117%Τακρόλιμους AUCt ↑ 221% | Η συγχορήγηση της βορικοναζόλης και του σιρόλιμους **αντενδείκνυται**(βλ. παράγραφο 4.3).Κατά την έναρξη της βορικοναζόλης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη κυκλοσπορίνη, συνιστάται η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης κατά το ήμισυ και η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης. Αυξημένα επίπεδα κυκλοσπορίνης έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Όταν διακόπτεται η βορικοναζόλη, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και η δόση να αυξάνεται όπως απαιτείται.Κατά την έναρξη της θεραπείας με βορικοναζόλη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη τακρόλιμους, συνιστάται η μείωση της δόσης του τακρόλιμους στο ένα τρίτο της αρχικής δόσης και να παρακολουθείται προσεκτικά το επίπεδο του τακρόλιμους. Αυξημένα επίπεδα τακρόλιμους έχουν συσχετιστεί με νεφροτοξικότητα. Όταν διακόπτεται η θεραπεία με βορικοναζόλη, τα επίπεδα του τακρόλιμους πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και η δόση να αυξάνεται όπως απαιτείται. |
| Οπιοειδή Μακράς Δράσης*[υποστρώματα του CYP3A4]*Οξυκωδόνη (10 mg εφάπαξ δόση) | Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Οξυκωδόνη Cmax ↑ 1,7 φορέςΟξυκωδόνη AUC0−∞ ↑ 3,6 φορές | Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της οξυκωδόνης και άλλων οπιοειδών μακράς δράσης που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ.,υδροκωδόνη). Ενδέχεται να απαιτείται συχνή παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τα οπιοειδή ανεπιθύμητες ενέργειες. |
| Μεθαδόνη (32-100 mg QD)*[υπόστρωμα του CYP3A4]* | R-μεθαδόνη (δραστική) Cmax ↑ 31% R-μεθαδόνη (δραστική) AUCτ ↑ 47%S-μεθαδόνη Cmax ↑ 65%S-μεθαδόνη AUCτ ↑103% | Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τη μεθαδόνη ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης της μεθαδόνης. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακευτικό προϊόν*****[Μηχανισμός αλληλεπίδρασης]*** | **Αλληλεπίδραση****Αλλαγές γεωμετρικού μέσου όρου (%)** | **Συστάσεις σχετικά με την** **συγχορήγηση** |
| Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) *[υποστρώματα του CYP2C9]*Ιβουπροφαίνη (400 mg εφάπαξ δόση)Δικλοφενάκη (50 mg εφάπαξ δόση) | S-Ιβουπροφαίνη Cmax ↑ 20%S-Ιβουπροφαίνη AUC0−∞ ↑100%Δικλοφενάκη Cmax ↑ 114%Δικλοφενάκη AUC0−∞ ↑ 78% | Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τα ΜΣΑΦ ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης των ΜΣΑΦ. |
| Ομεπραζόλη (40mg QD)\**[αναστολέας του CYP2C19, υπόστρωμα των CYP2C19 και CYP3A4]* | Ομεπραζόλη Cmax ↑ 116%Ομεπραζόλη AUCτ ↑ 280%Βορικοναζόλη Cmax ↑ 15%Βορικοναζόλη AUCτ ↑ 41%Άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων που είναι υποστρώματα του CYP2C19 μπορεί επίσης να ανασταλούν από τη βορικοναζόλη και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. | Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της βορικοναζόλης. Κατά την έναρξη της θεραπείας με βορικοναζόλη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη ομεπραζόλη σε δόσεις των 40 mg ή μεγαλύτερες, συνιστάται η μείωση της δόσης της ομεπραζόλης κατά το ήμισυ. |
| Από του στόματος Αντισυλληπτικά\**[υπόστρωμα του CYP3A4,* *αναστολέας του CYP2C19]*Νοραιθιστερόνη/Αιθινυλοιστραδιόλη(1 mg/0,035 mg QD) | Αιθινυλοιστραδιόλη Cmax ↑ 36%Αιθινυλοιστραδιόλη AUCτ ↑61%Νοραιθιστερόνη Cmax ↑ 15%Νοραιθιστερόνη AUCτ ↑ 53%Βορικοναζόλη Cmax ↑ 14%Βορικοναζόλη AUCτ ↑ 46% | Συνιστάται η παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά, επιπλέον αυτών που σχετίζονται με τη βορικοναζόλη.  |
| Οπιοειδή Βραχείας Δράσης*[υποστρώματα του CYP3A4]*Αλφαιντανίλη (20 μg/kg εφάπαξ δόση, με συγχορηγούμενη ναλοξόνη)Φαιντανύλη (5μg/kg εφάπαξ δόση) | Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη,Αλφαιντανίλη AUC0−∞ ↑ 6-φορέςΣε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη,Φαιντανύλη AUC0−∞ ↑ 1,34-φορές | Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της αλφαιντανίλης, της φαιντανύλης και άλλων βραχείας δράσης οπιοειδών που έχουν παρόμοια δομή με την αλφαιντανίλη και μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. σουφαιντανίλη). Συνιστάται εκτενής και συχνή παρακολούθηση για αναπνευστική καταστολή και άλλες σχετιζόμενες με τα οπιοειδή ανεπιθύμητες ενέργειες |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακευτικό προϊόν*****[Μηχανισμός αλληλεπίδρασης]*** | **Αλληλεπίδραση****Αλλαγές γεωμετρικού μέσου όρου (%)** | **Συστάσεις σχετικά με την** **συγχορήγηση** |
| Στατίνες (π.χ.,λοβαστατίνη)*[υποστρώματα του CYP3A4]* | Παρότι δεν μελετήθηκε κλινικά, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των στατίνων, οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP3A4 και αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε ραβδομυόλυση. | Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των στατίνων.  |
| Σουλφονυλουρίες(π.χ., τολβουταμίδη, γλιπιζίδη και γλιβουρίδη)*[υποστρώματα του CYP2C9]* | Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των σουλφονυλουριών στο πλάσμα και να προκαλέσει υπογλυκαιμία. | Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των σουλφονυλουριών.  |
| Αλκαλοειδή της Vinca(π.χ. βινκριστίνη και βινμπλαστίνη)*[υποστρώματα του CYP3A4]* | Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αλκαλοειδών της Vinca στο πλάσμα και να οδηγήσει σε νευροτοξικότητα. | Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των αλκαλοειδών της vinca. |
| Άλλοι Αναστολείς της HIV Πρωτεάσης (π.χ., σακουϊναβίρη, αμπρεναβίρη και νελφιναβίρη)\**[υποστρώματα και αναστολείς του* *CYP3A4]* | Δεν έχει μελετηθεί κλινικά. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η βορικοναζόλη μπορεί να αναστείλει το μεταβολισμό των αναστολέων της HIV πρωτεάσης και ο μεταβολισμός της βορικοναζόλης μπορεί επίσης να ανασταλεί από τους αναστολείς της HIV πρωτεάσης. | Προσεκτική παρακολούθηση για εμφάνιση φαρμακευτικής τοξικότητας και/ή έλλειψης αποτελεσματικότητας, καιπροσαρμογή της δόσης ενδέχεται να απαιτείται. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακευτικό προϊόν*****[Μηχανισμός αλληλεπίδρασης]*** | **Αλληλεπίδραση****Αλλαγές γεωμετρικού μέσου όρου (%)** | **Συστάσεις σχετικά με την** **συγχορήγηση** |
| Άλλοι Μη-Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης (NNRTIs) (π.χ., ντελαβιρδίνη, νεβιραπίνη)\**[υποστρώματα, αναστολείς του CYP3A4 ή επαγωγείς του CYP450]* | Δεν μελετήθηκαν κλινικά.*In vitro* μελέτες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της βορικοναζόλης μπορεί να ανασταλεί από τους NNRTIs και η βορικοναζόλη μπορεί να αναστείλει τον μεταβολισμό των NNRTIs. Τα ευρήματα σχετικά με την επίδραση της εφαβιρένζηςστη βορικοναζόλη υποδεικνύουν ότι ο μεταβολισμός της βορικοναζόλης μπορεί να επαχθεί από έναν NNRTI. | Προσεκτική παρακολούθηση για εμφάνιση φαρμακευτικής τοξικότητας και/ή έλλειψης αποτελεσματικότητας, και προσαρμογή της δόσης ενδέχεται να απαιτείται. |
| Σιμετιδίνη (400 mg BID)*[μη ειδικός αναστολέας του CYP450 και αυξάνει το γαστρικό pH]* | Βορικοναζόλη Cmax ↑ 18%Βορικοναζόλη AUCτ ↑ 23% | Χωρίς προσαρμογή της δόσης. |
| Διγοξίνη (0,25 mg QD)*[υπόστρωμα της P-gp]* | Διγοξίνη Cmax ↔Διγοξίνη AUCτ ↔ | Χωρίς προσαρμογή της δόσης. |
| Ινδιναβίρη (800 mg TID)*[αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4]* | Ινδιναβίρη Cmax ↔Ινδιναβίρη AUCτ ↔Βορικοναζόλη Cmax ↔Βορικοναζόλη AUCτ ↔ | Χωρίς προσαρμογή της δόσης. |
| Αντιβιοτικά μακρολίδιαΕρυθρομυκίνη (1 g BID)*[αναστολέας του CYP3A4]*Αζιθρομυκίνη (500 mg QD) | Βορικοναζόλη Cmax και AUCτ ↔Βορικοναζόλη Cmax και AUCτ ↔Η επίδραση της βορικοναζόλης είτε στην ερυθρομυκίνη είτε στην αζιθρομυκίνη δεν είναι γνωστή | Χωρίς προσαρμογή της δόσης. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακευτικό προϊόν*****[Μηχανισμός αλληλεπίδρασης]*** | **Αλληλεπίδραση****Αλλαγές γεωμετρικού μέσου όρου (%)** | **Συστάσεις σχετικά με την** **συγχορήγηση** |
| Μυκοφαινολικό οξύ (1 g εφάπαξ δόση) *[υπόστρωμα της UDP-**γλυκουρόνυλτρανσφεράσης]* | Μυκοφαινολικό οξύ Cmax ↔Μυκοφαινολικό οξύ AUCt ↔ | Χωρίς προσαρμογή της δόσης. |
| Πρεδνιζολόνη(60 mg εφάπαξ δόση) *[υπόστρωμα του CYP3A4]* | Πρεδνιζολόνη Cmax ↑ 11%Πρεδνιζολόνη AUC0−∞ ↑ 34% | Χωρίς προσαρμογή της δόσης. |
| Ρανιτιδίνη (150 mg BID)*[αυξάνει το γαστρικό pH]* | Βορικοναζόλη Cmax και AUCτ ↔ | Χωρίς προσαρμογή της δόσης. |

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα για τη χρήση του Voriconazole DEMO σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Voriconazole DEMO δεν πρέπει να χορηγείται κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη για τη μητέρα εμφανώς υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.

Γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πάντοτε αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Η απέκκριση της βορικοναζόλης στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί. Ο θηλασμός πρέπει να σταματά με την έναρξη της θεραπείας με το Voriconazole DEMO.

Γονιμότητα

Σε μία μελέτη σε πειραματόζωα, δεν καταδείχτηκε διαταραχή της γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Voriconazole DEMO έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Μπορεί να προκαλέσει παροδικές και αναστρέψιμες διαταραχές της όρασης, που συμπεριλαμβάνουν θάμβο όρασης, διαφοροποιημένη/αυξημένη οπτική αντίληψη ή /και φωτοφοβία. Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν εργασίες που μπορεί να αποβούν επικίνδυνες, όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων, όταν αισθάνονται τέτοια συμπτώματα.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της χρήσης της βορικοναζόλης βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη βάση δεδομένων

ασφάλειας σε πάνω από 2.000 άτομα (1.655 ασθενών σε θεραπευτικές μελέτες). Αυτή αντιπροσωπεύει ένα ετερογενή πληθυσμό, ο οποίος περιλαμβάνει ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, ασθενείς προσβεβλημένους από HIV με οισοφαγική καντιντίαση και ανθεκτικές μυκητιασικές λοιμώξεις, μη ουδετεροπενικούς ασθενείς με καντινταιμία ή ασπεργίλλωση και υγιείς εθελοντές. Επτακόσιοι πέντε (705) ασθενείς είχαν διάρκεια θεραπείας με βορικοναζόλη μεγαλύτερη των 12 εβδομάδων, ενώ 164 ασθενείς λάμβαναν βορικοναζόλη για πάνω από 6 μήνες.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οπτικές διαταραχές, πυρεξία, εξάνθημα, έμετος, ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία, περιφερικό οίδημα, μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, αναπνευστική δυσχέρεια και κοιλιακό άλγος.

Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά ήπιου έως μέτριου βαθμού. Δεν

παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές όταν τα δεδομένα ασφαλείας αναλύθηκαν ανά ηλικία, φυλή ή φύλο.

Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον πίνακα που ακολουθεί, λόγω του ότι οι περισσότερες μελέτες ήταν ανοικτού σχεδιασμού, αναφέρονται ταξινομημένες κατά οργανικό σύστημα και συχνότητα, όλες οι αιτιολογικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι κατηγορίες συχνότητας εκφράζονται ως: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά

φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε άτομα που λάμβαναν βορικοναζόλη:

|  |  |
| --- | --- |
| **Οργανικό****Σύστημα** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις** |
| Συχνές | Γαστρεντερίτιδα, γριπώδης συνδρομή |
| Σπάνιες | Ψευδομεβρανώδης κολίτιδα |
|  |
| **Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και** **πολύποδες)** |
| Μη γνωστές | Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο\* |
|  |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** |
| Συχνές | Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, πορφύρα |
| Όχι συχνές | Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ανεπάρκεια μυελού των οστών, λευκοπενία, λεμφαδενοπάθεια, ηωσινοφιλία |
|  |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** |
| Συχνές | Υπερευαισθησία |
| Όχι συχνές | Αναφυλακτοειδής αντίδραση |
|  |
| **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος** |
| Όχι συχνές | Επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμός |
| Σπάνιες | Υπερθυρεοειδισμός |
|  |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** |
| Πολύ συχνές | Περιφερικό οίδημα |
| Συχνές | Υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία |
|  |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** |
| Συχνές | Κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, άγχος, αϋπνία, διέγερση, συγχυτική κατάσταση |
|  |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** |
| Πολύ συχνές | Κεφαλαλγία |
| Συχνές | Σπασμός, τρόμος, παραισθησία, υπερτονία, υπνηλία, συγκοπή, ζάλη |
| Όχι συχνές | Εγκεφαλικό οίδημα, εγκεφαλοπάθεια, εξωπυραμιδική διαταραχή, περιφερική νευροπάθεια, αταξία, υπαισθησία, δυσγευσία, νυσταγμός |
| Σπάνιες | Ηπατική εγκεφαλοπάθεια, σύνδρομο Guillain-Barré  |
|  |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** |
| Πολύ συχνές | Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης [βλ. παράγραφο 4.4], της χρωματοψίας και της φωτοφοβίας) |
| Όχι συχνές | Κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, διαταραχή τουοπτικού νεύρου (συμπεριλαμβανομένης της οπτικής νευρίτιδας, βλ. παράγραφο 4.4), οίδημα της οπτικής θηλής (βλ. παράγραφο 4.4), σκληρίτιδα, βλεφαρίτιδα, διπλωπία |
| Σπάνιες | Ατροφία οπτικού νεύρου, θολερότητα του κερατοειδούς |
|  |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** |
| Όχι συχνές | Υποακοΐα, ίλιγγος, εμβοές |
|  |
| **Καρδιακές διαταραχές** |
| Πολύ συχνές | Περιφερικό οίδημα |
| Όχι συχνές | Κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακές έκτακτες συστολές, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία |
| Σπάνιες | Τorsades de pointes, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σκελικός αποκλεισμός, κομβικός ρυθμός |
|  |
| **Αγγειακές διαταραχές** |
| Συχνές | Υπόταση, φλεβίτιδα |
| Όχι συχνές | Θρομβοφλεβίτιδα |
|  |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** |
| Πολύ συχνές | Αναπνευστική δυσχέρεια |
| Συχνές | Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονικό οίδημα |
|  |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** |
| Πολύ συχνές | Κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια |
| Όχι συχνές | Δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, χειλίτιδα |
|  |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** |
| Πολύ συχνές | Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική (περιλαμβάνει την AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση, γ-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση [GGT], γαλακτική αφυδρογονάση [LDH], χολερυθρίνη) |
| Συχνές | Ίκτερος, ίκτερος χολοστατικός, ηπατίτιδα |
| Όχι συχνές | Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατομεγαλία, χολοκυστίτιδα, χολολιθίαση, ηπατίτιδα |
|  |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** |
| Πολύ συχνές | Εξάνθημα |
| Συχνές | Δερματίτιδα αποφολιδωτική, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, κνησμός, αλωπεκία, ερύθημα |
| Όχι συχνές | Eντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, αγγειοοίδημα, ψωρίαση, κνίδωση, αλλεργική δερματίτιδα, φωτοτοξικότητα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, πορφύρα, έκζεμα |
| Σπάνιες | Ψευδοπορφυρία, εντοπισμένο φαρμακευτικό εξάνθημα(fixed drug eruption) |
| Μη γνωστές | Δερματικός ερυθηματώδης λύκος\* |
|  |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** |
| Συχνές | Οσφυαλγία |
| Όχι συχνές | Αρθρίτιδα |
| Μη γνωστές | Περιοστίτιδα  |
|  |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |
| Συχνές | Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία |
| Όχι συχνές | Νέκρωση νεφρικών σωληναρίων, πρωτεϊνουρία, νεφρίτιδα |
|  |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** |
| Πολύ συχνές | Πυρεξία |
| Συχνές | Θωρακικό άλγος, οίδημα προσώπου, εξασθένιση, γριπώδης συνδρομή, ρίγη |
| Όχι συχνές | Αντίδραση της θέσης ένεσης |
|  |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** |
| Συχνές | Αυξημένη κρεατινίνη αίματος |
| Όχι συχνές | Παράταση QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη χοληστερόλη αίματος |

\*Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη χρήση μετά την έγκριση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +3021 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Οπτικές διαταραχές*

Σε κλινικές μελέτες οι οπτικές διαταραχές με βορικοναζόλη ήταν πολύ συχνές. Σε αυτές τις μελέτες, σε βραχυχρόνια όπως επίσης και σε μακροχρόνια θεραπεία, 21% περίπου των συμμετεχόντων εμφάνισε διαφοροποιημένη/ ενισχυμένη οπτική αντίληψη, θάμβο όρασης, διαταραχή στην αντίληψη χρωμάτων ή φωτοφοβία. Αυτές οι οπτικές διαταραχές ήταν παροδικές και πλήρως αναστρέψιμες, με την πλειονότητά τους να ανατάσσεται αυτόματα μέσα σε 60 λεπτά και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μακροχρόνιες οπτικές επιδράσεις. Υπήρχαν δεδομένα εξασθένησης με επαναλαμβανόμενες δόσεις βορικοναζόλης. Οι οπτικές διαταραχές ήταν γενικά ήπιες, σπανίως οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας και δεν συσχετίσθηκαν με μακροχρόνιες συνέπειες. Οι οπτικές διαταραχές μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και/ ή υψηλότερες δόσεις.

Ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος, παρόλο που το σημείο δράσης είναι πολύ πιθανόν να βρίσκεται μέσα στον αμφιβληστροειδή. Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές η οποία ερευνούσε τον αντίκτυπο της βορικοναζόλης στην λειτουργία του αμφιβληστροειδούς, η βορικοναζόλη προκάλεσε μείωση στο εύρος της μορφής των κυμάτων στο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα (ERG). Το ERG μετρά τα ηλεκτρικά δυναμικά στον αμφιβληστροειδή. Οι μεταβολές στο ERG δεν επιδεινώνονταν στη διάρκεια των 29 ημερών θεραπείας και ήταν πλήρως ανατάξιμες με τη διακοπή της βορικοναζόλης.

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος για παρατεταμένες οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4).

*Δερματολογικές αντιδράσεις*

Οι δερματολογικές αντιδράσεις ήταν συχνές σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με βορικοναζόλη σε κλινικές μελέτες, αλλά αυτοί οι ασθενείς είχαν σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και λάμβαναν ταυτόχρονα πολλαπλά φαρμακευτικά προϊόντα. Η πλειονότητα

των εξανθημάτων ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Οι ασθενείς σπάνια ανέπτυξαν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, κατά τη διάρκεια θεραπείας με Voriconazole DEMO, που συμπεριλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson, την τοξική επιδερμική νεκρόλυση και το πολύμορφο ερύθημα.

Αν ένας ασθενής αναπτύξει εξάνθημα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να διακόπτεται η

χορήγηση Voriconazole DEMO, αν οι βλάβες επιδεινωθούν. Έχουν αναφερθεί δερματικές αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν υπάρξει αναφορές για καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με Voriconazole DEMO για μεγάλες χρονικές περιόδους. Ο μηχανισμός δεν έχει εξακριβωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

*Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας*

Το συνολικό ποσοστό εμφάνισης κλινικά σημαντικών διαταραχών στις τρανσαμινάσες, στη διάρκεια του κλινικού προγράμματος της βορικοναζόλης, ήταν 13,5% (258/1918) των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε βορικοναζόλη. Οι διαταραχές των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και/ ή υψηλότερες δόσεις. Η πλειονότητα των διαταραχών των ηπατικών δοκιμασιών είτε ανατάχθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας χωρίς να γίνει προσαρμογή της δόσης, είτε μετά από προσαρμογή της δόσης, συμπεριλαμβανομένης και της διακοπής της θεραπείας.

Η βορικοναζόλη σπάνια έχει συσχετισθεί με περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής τοξικότητας σε ασθενείς με άλλα σοβαρά υποκείμενα νοσήματα. Αυτή συμπεριλαμβάνει περιπτώσεις ίκτερου και σπάνιες περιπτώσεις ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας που οδήγησαν στο θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4).

*Προφύλαξη*

Σε μια ανοικτή, συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη για τη σύγκριση της βορικοναζόλης και της ιτρακοναζόλης ως πρωτογενή προφύλαξη σε ενήλικες και εφήβους λήπτες αλλογενούς

μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) χωρίς προηγούμενη αποδεδειγμένη ή πιθανή διηθητική μυκητιασική λοίμωξη (IFI), αναφέρθηκε οριστική διακοπή της βορικοναζόλης λόγω ΑΕ στο 39,3% των ασθενών έναντι 39,6% των ασθενών στο σκέλος της ιτρακοναζόλης. Οι ηπατικές ΑΕ που προέκυψαν από τη θεραπεία οδήγησαν σε οριστική διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης σε 50 ασθενείς (21,4%) που έλαβαν θεραπεία με βορικοναζόλη και σε 18 ασθενείς (7,1%) που έλαβαν θεραπεία με ιτρακοναζόλη.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια της βορικοναζόλης μελετήθηκε σε 285 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με βορικοναζόλη σε φαρμακοκινητικές μελέτες (127 παιδιατρικοί ασθενείς) και σε προγράμματα παρηγορητικής θεραπείας (158 παιδιατρικοί ασθενείς). Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών των 285 παιδιατρικών ασθενών ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων. Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά υποδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχουν περισσότερα περιστατικά δερματικών αντιδράσεων (ειδικά ερύθημα) στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σε 22 ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 ετών, οι οποίοι έλαβαν βορικοναζόλη σε προγράμματα παρηγορητικής χρήσης, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν (για τις οποίες δεν μπορεί να αποκλεισθεί η συσχέτισή τους με τη βορικοναζόλη):

αντίδραση φωτοευαισθησίας (1), αρρυθμία (1), παγκρεατίτιδα (1), αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (1), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (1), εξάνθημα (1) και οίδημα της οπτικής θηλής (1).

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Στις κλινικές μελέτες αναφέρθηκαν τρεις περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας. Όλες συνέβησαν σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν έως και πέντε φορές τη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση βορικοναζόλης. Έχει αναφερθεί μία μόνο ανεπιθύμητη ενέργεια ανάπτυξης φωτοφοβίας διάρκειας 10 λεπτών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη βορικοναζόλη.

Η βορικοναζόλη αιμοδιυλίζεται με μια κάθαρση της τάξης των 121ml/min. Σε υπερδοσολογία, η αιμοκάθαρση μπορεί να βοηθήσει στην απομάκρυνση της βορικοναζόλης από το σώμα.

1. **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση – Παράγωγα τριαζολίου, Κωδικός ATC: J02A C03

Τρόπος δράσης

Η βορικοναζόλη είναι ένας αντιμυκητιασικός παράγοντας τριαζόλης. Ο κύριος τρόπος δράσης της βορικοναζόλης είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 απομεθυλίωσης της 14α-λανοστερόλης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στο μύκητα. Η συσσώρευση των 14α-μεθυλ στερολών συσχετίζεται με την επακόλουθη απώλεια εργοστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη του μύκητα και μπορεί να ευθύνεται για την αντιμυκητιασική δράση της βορικοναζόλης. Έχει βρεθεί ότι η βορικοναζόλη είναι περισσότερο εκλεκτική στα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος Ρ450 των μυκήτων, απ’ ότι στα διάφορα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος Ρ450 των θηλαστικών.

Σχέση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής

Σε 10 θεραπευτικές μελέτες, η διάμεση τιμή των μέσων και των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα των ατόμων στις μελέτες αυτές ήταν 2425 ng/ml (το εύρος των τιμών μεταξύ 25 % και 75 % ήταν 1193 έως 4380 ng/ml) και 3742 ng/ml (το εύρος των τιμών μεταξύ 25% και 75% ήταν 2027 έως 6302 ng/ml), αντίστοιχα. Δεν βρέθηκε κάποια θετική συσχέτιση μεταξύ της μέσης, της μέγιστης ή της ελάχιστης συγκέντρωσης της βορικοναζόλης στο πλάσμα και της αποτελεσματικότητας σε θεραπευτικές μελέτες και αυτή η σχέση δεν έχει διερευνηθεί σε μελέτες προφύλαξης.

Φαρμακοκινητικές - Φαρμακοδυναμικές αναλύσεις των δεδομένων κλινικών μελετών έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της βορικοναζόλης στο πλάσμα και τόσο των ανωμαλιών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας όσο και των οπτικών διαταραχών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η βορικοναζόλη παρουσιάζει *in vitro* ένα ευρύ φάσμα αντιμυκητιασικής δράσης, με αντιμυκητιασική ισχύ έναντι ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένης της ανθεκτικής στη φλουκοναζόλη *C. krusei* και ανθεκτικών στελεχών των *C. glabrata* και *C. albicans*) και μυκητοκτόνο δράση έναντι όλων των ειδών *Aspergillus* που μελετήθηκαν. Επιπροσθέτως, η

βορικοναζόλη παρουσιάζει *in vitro* μυκητοκτόνο δράση έναντι αναδυόμενων παθογόνων μυκήτων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων, όπως *Scedosporium* ή *Fusarium*, που παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στους υπάρχοντες αντιμυκητιασικούς παράγοντες.

Κλινική αποτελεσματικότητα,η οποία ορίζεται ως μερική ή πλήρης ανταπόκριση, έχει αποδειχθεί για είδη *Aspergillus*, συμπεριλαμβανομένων των *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *Α. niger, A. nidulans*, είδη *Candida*, συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis* και περιορισμένων αριθμών των *C. dubliniensis, C. inconspicua* και *C. guilliermondii*, είδη *Scedosporium*, συμπεριλαμβανομένων των *S. apiospermum*, *S. prolificans* και είδη *Fusarium*.

Άλλες θεραπευθείσες μυκητιασικές λοιμώξεις (συχνά με είτε μερική ή πλήρη ανταπόκριση)

συμπεριελάμβαναν μεμονωμένες περιπτώσεις ειδών *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis,*

*Blastoschizomyces capitatus,* ειδών *Cladosporium, Cocciodioides immitis, Conidiobolus*

*coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserholium rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus,* ειδών *Penicillium*, συμπεριλαμβανομένου του *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*

και ειδών *Trichosporon*, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων από το *T. beigelii*.

Έχει παρατηρηθεί *in vitro* δραστικότητα έναντι κλινικά απομονωθέντων στελεχών ειδών *Acremonium*, ειδών *Alternaria*, ειδών *Bipolaris*, ειδών *Cladophialophora* και *Histoplasma* *capsulatum*,με τα περισσότερα στελέχη να αναστέλλονται σε συγκεντρώσεις βορικοναζόλης εύρους από 0,05 έως 2μg/ml.

Έχει εμφανιστεί *in vitro* δραστικότητα στα ακόλουθα παθογόνα, αλλά η κλινική της σημασία είναι άγνωστη: είδη *Curvularia* και είδη *Sporothrix.*

Κριτήρια ευαισθησίας

Δείγματα για καλλιέργειες μυκήτων και άλλες σχετικές εργαστηριακές εξετάσεις (ορολογικές, ιστοπαθολογικές) πρέπει να λαμβάνονται πριν από τη θεραπεία, για να απομονωθούν και να ταυτοποιηθούν οι αιτιολογικώς υπεύθυνοι μικροοργανισμοί. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινά πριν γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των καλλιεργειών και των άλλων εργαστηριακών εξετάσεων, όμως, όταν τα αποτελέσματα γίνουν γνωστά, η αντιμυκητιασική θεραπεία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Τα είδη τα οποία ευθύνονται συχνότερα για την πρόκληση λοιμώξεων στους ανθρώπους

περιλαμβάνουν *C. albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, εκ των οποίων όλα συνήθως εμφανίζουν ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MICs) μικρότερες του 1 mg/L για τη βορικοναζόλη.

Ωστόσο, η *in vitro* δραστηριότητα της βορικοναζόλης έναντι των ειδών *Candida* δεν είναι

ομοιόμορφη. Πιο συγκεκριμένα για τη *C.glabrata*, οι MICs της βορικοναζόλης για τα απομονωθέντα ανθεκτικά στελέχη στη φλουκοναζόλη, είναι αναλογικά υψηλότερες από εκείνες για τα απομονωθέντα ευαίσθητα στελέχη στη φλουκοναζόλη. Συνεπώς, πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για να ταυτοποιηθεί η *Candida* σε επίπεδο είδους. Εάν είναι διαθέσιμος έλεγχος για την αντιμυκητιασική ευαισθησία, τα αποτελέσματα των MICs μπορούν να αξιολογηθούν χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ευαισθησίας, όπως έχουν καθοριστεί από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τον Αντιμικροβιακό Έλεγχο Ευαισθησίας (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

EUCAST Κριτήρια ευαισθησίας

|  |  |
| --- | --- |
| **Είδη Candida** | **MIC όριο ευαισθησίας (mg/L)** |
|  | **≤ S** | **>R (Ανθεκτικό)** |
| *Candida albicans1* | 0,125 | 0,125 |
| *Candida tropicalis1* | 0,125 | 0,125 |
| *Candida parapsilosis1* | 0,125 | 0,125 |
| *Candida glabrata****2*** | Ανεπαρκή στοιχεία |
| *Candida krusei* ***3*** | Ανεπαρκή στοιχεία |
| *Άλλα είδη Candida4* | Ανεπαρκή στοιχεία |
| **1** Στελέχη με τιμές MIC πάνω από το όριο Ευαίσθητου (S) είναι σπάνια ή δεν έχουν ακόμη αναφερθεί. Οι έλεγχοι ταυτοποίησης και αντιμικροβιακής ευαισθησίας σε οποιοδήποτε τέτοιο απομονωθέν στέλεχος πρέπει να επαναληφθούν και εάν το αποτέλεσμα επιβεβαιωθεί το απομονωθέν στέλεχος αποστέλλεται σε εργαστήριο αναφοράς.**2** Σε κλινικές μελέτες, η ανταπόκριση στη βορικοναζόλη, σε ασθενείς με λοιμώξεις *C. glabrata* ήταν 21% χαμηλότερη συγκριτικά με *C. albicans*, *C.parapsilosis* και *C.tropicalis*. Ωστόσο, αυτή η μειωμένη ανταπόκριση δε συσχετίστηκε με αυξημένες MICs.**3** Σε κλινικές μελέτες, η ανταπόκριση στη βορικοναζόλη σε λοιμώξεις*C.krusei* ήταν παρόμοια με τη *C. albicans*, *C.parapsilosis* και *C. tropicalis*. Ωστόσο, δεδομένου ότι υπήρχαν μόνο 9 περιπτώσεις διαθέσιμες για τη EUCAST ανάλυση, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, ώστε να οριστούν κλινικά όρια ευαισθησίας για το *C. krusei*.**4** Η EUCAST δεν έχει αποφασίσει τα όρια ευαισθησίας μη σχετιζόμενα με είδη, για τη βορικοναζόλη. |

Κλινική εμπειρία

Σε αυτή την παράγραφο η επιτυχής έκβαση ορίζεται ως μερική ή πλήρης ανταπόκριση.

Λοιμώξεις από *Aspergillus* - αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ασπεργίλλωση και κακή πρόγνωση

Η βορικοναζόλη έχει *in vitro* μυκητοκτόνο δραστικότητα έναντι ειδών *Aspergillus.* Η αποτελεσματικότητα και το όφελος επιβίωσης της βορικοναζόλης έναντι της συμβατικής αμφοτερικίνης Β στην αρχική θεραπεία της οξείας εν τω βάθει ασπεργίλλωσης καταδείχτηκε σε μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη σε 277 ανοσοκατασταλμένους ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για 12 εβδομάδες. Η βορικοναζόλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως με μία δόση εφόδου των 6 mg/kg κάθε 12 ώρες για τις πρώτες 24 ώρες ακολουθούμενη από μία δόση συντήρησης των 4 mg/kg κάθε 12 ώρες για ελάχιστη διάρκεια θεραπείας 7 ημερών. Μπορούσε τότε να γίνει μετάβαση στην από του στόματος μορφή με δόση τα 200 mg κάθε 12 ώρες. Η μέση διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας (διάμεση τιμή) με βορικοναζόλη ήταν 10 ημέρες (εύρος 2-85 ημέρες). Μετά την ενδοφλέβια θεραπεία με βορικοναζόλη, η μέση διάρκεια της από του στόματος θεραπείας (διάμεση τιμή) με βορικοναζόλη ήταν 76 ημέρες (εύρος 2-232 ημέρες).

Παρατηρήθηκε μια ικανοποιητική ολική ανταπόκριση (πλήρης ή μερική υποχώρηση όλων των αποδιδόμενων συμπτωμάτων, σημείων, ακτινογραφικών/βρογχοσκοπικών διαταραχών που ήταν παρόντα στον αρχικό έλεγχο) στο 53% των ασθενών που έλαβαν βορικοναζόλη, συγκριτικά με το 31% των ασθενών που έλαβαν το συγκρινόμενο φάρμακο. Ο λόγος επιβίωσης 84 ημερών για τη βορικοναζόλη ήταν υψηλότερος με στατιστική σημαντικότητα σε σχέση με αυτόν του συγκριτικού φαρμάκου και ένα κλινικό και στατιστικά σημαντικό όφελος παρατηρήθηκε υπέρ της βορικοναζόλης τόσο ως προς τον χρόνο μέχρι την επέλευση θανάτου όσο ως προς το χρόνο διακοπής λόγω τοξικότητας.

Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τα ευρήματα από μία προγενέστερη, προοπτικά σχεδιασμένη μελέτη όπου υπήρχε θετική έκβαση σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για κακή πρόγνωση,

συμπεριλαμβανομένης της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή και, ειδικότερα, εγκεφαλικών

λοιμώξεων (συνήθως σχετιζόμενες με σχεδόν 100% θνητότητα).

Οι μελέτες έχουν συμπεριλάβει εγκεφαλική, των παραρρινίων κόλπων, πνευμονική και διάχυτη ασπεργίλλωση σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών και συμπαγών οργάνων, αιματολογικές κακοήθειες, καρκίνο και AIDS.

Καντινταιμία σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα της βορικοναζόλης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα αμφοτερικίνης Β ακολουθούμενη από φλουκοναζόλη ως πρωταρχική θεραπεία της καντινταιμίας αποδείχθηκε σε μία ανοικτή, συγκριτική μελέτη. Τριακόσιοι εβδομήντα μη ουδετεροπενικοί ασθενείς (ηλικίας άνω των 12ετών) με διαπιστωμένη καντινταιμία συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, 248 από τους οποίους έλαβαν θεραπεία με βορικοναζόλη. Εννέα άτομα από την ομάδα της βορικοναζόλης και 5 από την ομάδα της αμφοτερικίνης Β ακολουθούμενης από φλουκοναζόλη είχαν επίσης μυκητολογικά αποδεδειγμένη λοίμωξη σε εν τω βάθει ιστό. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αποκλείσθηκαν από αυτή τη μελέτη. Η

διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 15 ημέρες και στα δύο θεραπευτικά σκέλη της μελέτης. Στην αρχική ανάλυση, η επιτυχής ανταπόκριση, όπως εκτιμήθηκε από την Επιτροπή Ελέγχου Δεδομένων, τυφλοποιημένη ως προς το φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης, ορίστηκε ως η αποδρομή/βελτίωση σε όλα τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης με εκρίζωση της *Candida* από το αίμα και τις επιμολυσμένες εστίες του εν τω βάθει ιστού 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (ΤΘ). Ασθενείς οι οποίοι δεν εκτιμήθηκαν 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας υπολογίσθηκαν ως ανεπιτυχείς ανταποκρίσεις. Σε αυτή την ανάλυση, επιτυχής ανταπόκριση διαπιστώθηκε στο 41% των ασθενών και στα δύο θεραπευτικά σκέλη της θεραπείας.

Σε μία δεύτερη ανάλυση, όπου χρησιμοποιήθηκαν οι εκτιμήσεις της Επιτροπής Ελέγχου Δεδομένων στο τελευταίο αξιολογήσιμο χρονικό σημείο (ΤΘ ή 2, 6 ή 12 εβδομάδες μετά το ΤΘ) η βορικοναζόλη και το δοσολογικό σχήμα αμφοτερικίνης Β ακολουθούμενης από φλουκοναζόλη είχαν ποσοστό επιτυχούς ανταπόκρισης 65% και 71%, αντιστοίχως.

Η εκτίμηση επιτυχούς ανταπόκρισης από τον Ερευνητή σε καθένα από αυτά τα χρονικά σημεία φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Χρονικό σημείο*** | ***Βορικοναζόλη******(N=248)*** | ***Αμφοτερικίνη B →******φλουκοναζόλη******(N=122)*** |
| ***ΤΘ*** | ***178 (72%)*** | ***88 (72%)*** |
| ***2 εβδομάδες μετά το ΤΘ*** | ***125 (50%)*** | ***62 (51%)*** |
| ***6 εβδομάδες μετά το ΤΘ*** | ***104 (42%)*** | ***55 (45%)*** |
| ***12 εβδομάδες μετά το ΤΘ*** | ***104 (42%)*** | ***51 (42%)*** |

Σοβαρές ανθεκτικές λοιμώξεις από *Candida*

Η μελέτη αποτελούνταν από 55 ασθενείς με σοβαρές ανθεκτικές συστηματικές λοιμώξεις από

*Candida* (συμπεριλαμβανομένης της καντινταιμίας, της διάχυτης και άλλων εν τω βάθει καντιντιάσεων), όπου η προηγούμενη αντιμυκητιασική θεραπεία, ιδιαίτερα με φλουκοναζόλη, ήταν αναποτελεσματική. Επιτυχής ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 24 ασθενείς (15 πλήρεις, 9 μερικές ανταποκρίσεις). Σε ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη στελέχη τα οποία δεν ανήκαν στο είδος *albicans*, επιτυχής έκβαση παρατηρήθηκε στις 3/3 λοιμώξεις από *C. krusei* (πλήρεις ανταποκρίσεις) και στις 6/8 λοιμώξεις από *C. glabrata* (5 πλήρεις, 1 μερική ανταπόκριση). Τα στοιχεία κλινικής αποτελεσματικότητας υποστηρίχτηκαν από περιορισμένα στοιχεία ευαισθησίας.

*Λοιμώξεις από Scedosporium και Fusarium*

Η βορικοναζόλη έχει δείξει ότι είναι αποτελεσματική έναντι των εξής σπανίων παθογόνων μυκήτων:

Είδη *Scedosporium*: Επιτυχής ανταπόκριση στη θεραπεία με βορικοναζόλη έχει παρατηρηθεί σε 16 (6 πλήρεις, 10 μερικές ανταποκρίσεις) από 28 ασθενείς με S. apiospermum και σε 2 (και οι δύο μερικές ανταποκρίσεις) από 7 ασθενείς με λοίμωξη από S. prolificans. Επιπροσθέτως, μια επιτυχής

ανταπόκριση έχει παρατηρηθεί σε 1 από τους 3 ασθενείς με λοίμωξη που προκλήθηκε από

περισσότερους του ενός μικροοργανισμών συμπεριλαμβανομένων ειδών *Scedosporium*.

Είδη *Fusarium*: Επτά (3 πλήρεις, 4 μερικές ανταποκρίσεις) από 17 ασθενείς θεραπεύτηκαν επιτυχώς με βορικοναζόλη. Από τους 7 αυτούς ασθενείς, 3 είχαν οφθαλμική, 1 παραρρινοκολπική και 3 είχαν διάχυτη λοίμωξη. Τέσσερις επιπλέον ασθενείς με φουζαρίωση είχαν λοίμωξη προκαλούμενη από περισσότερους μικροοργανισμούς, ενώ 2 από αυτούς είχαν επιτυχή έκβαση.

Η πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με βορικοναζόλη στις παραπάνω

αναφερόμενες σπάνιες λοιμώξεις είχαν δυσανεξία, ή ήταν ανθεκτικοί στην προηγούμενη

αντιμυκητιασική θεραπεία.

Πρωτογενής προφύλαξη από διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις – Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς λήπτες HSCT χωρίς προηγούμενη αποδεδειγμένη ή πιθανή IFI (διηθητική μυκητιασική λοίμωξη)

Η βορικοναζόλη συγκρίθηκε με την ιτρακοναζόλη ως πρωτογενής προφύλαξη σε μια ανοικτή, συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη ενηλίκων και εφήβων ασθενών που υπεβλήθησαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) χωρίς προηγούμενη αποδεδειγμένη ή πιθανή διηθητική μυκητιασική λοίμωξη (IFI). Ως επιτυχία ορίστηκε η ικανότητα συνέχισης της προφύλαξης με το φάρμακο της μελέτης επί 100 ημέρες μετά από την HSCT (χωρίς διακοπή για διάστημα >14 ημερών) και η επιβίωση χωρίς αποδεδειγμένη ή πιθανή IFI επί 180 ημέρες μετά από την HSCT. Ο τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (modified intent-to-treat, MITT group) περιελάμβανε 465 ασθενείς που έλαβαν αλλογενές μόσχευμα αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT), όπου το 45% των ασθενών είχε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Από όλους τους ασθενείς, το 58% υποβλήθηκε σε μυελοκατασταλτικά σχήματα προετοιμασίας.

Η προφύλαξη με το φάρμακο της μελέτης άρχισε αμέσως μετά από την HSCT: 224 ασθενείς έλαβαν βορικοναζόλη και 241 έλαβαν ιτρακοναζόλη. Η διάμεση διάρκεια προφύλαξης με το φάρμακο της μελέτης ήταν 96 ημέρες για τη βορικοναζόλη και 68 ημέρες για την ιτρακοναζόλη στην ομάδα ΜΙΤΤ. Τα ποσοστά επιτυχίας και άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Τελικά σημεία μελέτης** | **Βορικοναζόλη****N=224** | **Ιτρακοναζόλη****N=241** | **Διαφορά στα ποσοστά και διάστημα****εμπιστοσύνης 95% (CI)** | **Τιμή P** |
| Επιτυχία κατά την ημέρα 180\* | 109 (48,7%) | 80 (33,2%) | 16,4% (7,7%, 25,1%)\*\* | 0,0002\*\* |
| Επιτυχία κατά την ημέρα 100 | 121 (54,0%) | 96 (39,8%) | 15,4% (6,6%, 24,2%)\*\* | 0,0006\*\* |
| Συμπλήρωση τουλάχιστον 100ημερών προφύλαξης με το φάρμακο της μελέτης | 120 (53,6%) | 94 (39,0%) | 14,6% (5,6%, 23,5%) | 0,0015 |
| Επιβίωση έως την ημέρα 180 | 184 (82,1%) | 197 (81,7%) | 0,4% (-6,6%, 7,4%) | 0,9107 |
| Ανάπτυξη αποδεδειγμένης ήπιθανής ΙFI έως την ημέρα 180 | 3 (1,3%) | 5 (2,1%) | -0,7% (-3,1%, 1,6%) | 0,5390 |
| Ανάπτυξη αποδεδειγμένης ήπιθανής IFI έως την ημέρα100 | 2 (0,9%) | 4 (1,7%) | -0,8% (-2,8%, 1,3%) | 0,4589 |
| Ανάπτυξη αποδεδειγμένης ήπιθανής IFI κατά τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου της μελέτης | 0 | 3 (1,2%) | -1,2% (-2,6%, 0,2%) | 0,0813 |

\* Κύριο τελικό σημείο της μελέτης

\*\* Οι διαφορές στα ποσοστά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% και οι τιμές p ελήφθησαν μετά από προσαρμογή για την τυχαιοποίηση

Το ποσοστό εκδήλωσης IFI (breakthrough IFI rate) έως την ημέρα 180 και το κύριο τελικό σημείο της μελέτης, το οποίο είναι η επιτυχία κατά την ημέρα 180, τόσο σε ασθενείς με ΟΜΛ όσο και σε ασθενείς που έλαβαν μυελοκατασταλτικά σχήματα προετοιμασίας, αντίστοιχα, παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

**ΟΜΛ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Τελικά σημεία μελέτης** | **Βορικοναζόλη (N=98)** | **Ιτρακοναζόλη (N=109)** | **Διαφορά στα ποσοστά και****διάστημα εμπιστοσύνης****95% (CI)** |
| Ποσοστό εκδήλωσης IFI (breakthrough IFI) – ημέρα 180 | 1 (1,0%) | 2 (1,8%) | -0,8% (-4,0%, 2,4%) \*\* |
| Επιτυχία κατά την ημέρα180\* | 55 (56,1%) | 45 (41,3%) | 14,7% (1,7%, 27,7%)\*\*\* |

\* Κύριο τελικό σημείο μελέτης

\*\* Με τη χρήση ορίου 5%, καταδεικνύεται μη κατωτερότητα

\*\*\*Οι διαφορές στα ποσοστά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% ελήφθησαν μετά από προσαρμογή για την τυχαιοποίηση

**Μυελοκατασταλτικά σχήματα προετοιμασίας**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Τελικά σημεία μελέτης** | **Βορικοναζόλη (N=125)** | **Ιτρακοναζόλη (N=143)** | **Διαφορά στα ποσοστά και****διάστημα εμπιστοσύνης****95% (CI)** |
| Ποσοστό εκδήλωσης IFI (breakthrough IFI) – ημέρα 180 | 2 (1,6%) | 3 (2,1%) | -0,5% (-3,7%, 2,7%) \*\* |
| Επιτυχία κατά την ημέρα180\* | 70 (56,0%) | 53 (37,1%) | 20,1% (8,5%, 31,7%)\*\*\* |

\* Κύριο τελικό σημείο μελέτης

\*\* Με τη χρήση ορίου 5%, καταδεικνύεται μη κατωτερότητα

\*\*\* Οι διαφορές στα ποσοστά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% ελήφθησαν μετά από προσαρμογή για την τυχαιοποίηση

Δευτερογενής προφύλαξη για IFI – Αποτελεσματικότητα σε λήπτες HSCT με προηγούμενη αποδεδειγμένη ή πιθανή IFI

Η βορικοναζόλη διερευνήθηκε ως δευτερογενής προφύλαξη σε μια ανοικτή, μη συγκριτική,

πολυκεντρική μελέτη ενήλικων ασθενών που υπεβλήθησαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) με προηγούμενη αποδεδειγμένη (proven) ή πιθανή (probable) διηθητική μυκητιασική λοίμωξη (IFI). Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό εμφάνισης αποδεδειγμένης και πιθανής IFI κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από την HSCT. Στην ομάδα MITT περιελήφθησαν 40 ασθενείς με προηγούμενη IFI, συμπεριλαμβανομένων 31 ασθενών με ασπεργίλλωση, 5 με καντιντίαση και 4 με άλλη IFI. Η διάμεση διάρκεια προφύλαξης με το φάρμακο της μελέτης ήταν 95,5 ημέρες στην ομάδα MITT.

Αποδεδειγμένη ή πιθανή IFI αναπτύχθηκε στο 7,5% των ασθενών (3/40) κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από την HSCT, συμπεριλαμβανομένης μίας καντινταιμίας, μίας σκεδοσπορίασης (και οι δύο ήταν υποτροπές προηγούμενης IFI) και μίας ζυγομυκητίασης. Το ποσοστό επιβίωσης κατά την ημέρα 180 ήταν 80,0% (32/40) και κατά το 1 έτος ήταν 70,0% (28/40).

Διάρκεια θεραπείας

Σε κλινικές μελέτες, 705 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βορικοναζόλη για περισσότερο από 12

εβδομάδες, ενώ 164 ασθενείς έλαβαν βορικοναζόλη για πάνω από 6 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εξήντα ένας παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 9 μηνών έως και 15 ετών, οι οποίοι είχαν

επιβεβαιωμένες ή πιθανές εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις θεραπεύτηκαν με βορικοναζόλη. Ο πληθυσμός αυτός περιελάμβανε 34 ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 20 ασθενείς ηλικίας 12-15 ετών.

Στην πλειονότητα τους (57/61) είχαν αποτύχει οι προηγούμενες αντιμυκητιασικές θεραπείες.

Θεραπευτικές μελέτες συμπεριέλαβαν πέντε ασθενείς ηλικίας 12 έως 15 ετών, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν την βορικοναζόλη στα προγράμματα παρηγορητικής θεραπείας. Οι υποκείμενες νόσοι σ’ αυτούς τους ασθενείς συμπεριελάμβαναν κακοήθεις παθήσεις του αίματος (27 ασθενείς) και χρόνια κοκκιωματώδη νόσο (14 ασθενείς). Η μυκητιασική λοίμωξη που αντιμετωπίσθηκε πιο συχνά ήταν η ασπεργίλλωση (43/61, 70%).

Κλινικές μελέτες ελέγχου του διαστήματος QTc

Διεξήχθη μία συγκριτική με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη εφάπαξ δόσης για την αξιολόγηση της επίδρασης στο διάστημα QTc σε υγιείς εθελοντές με τρεις δόσεις από του στόματος βορικοναζόλης και κετοκοναζόλης. Η μέση μέγιστη αύξηση στο QTc προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο, από την τιμή αναφοράς μετά από 800, 1200 και 1600 mg βορικοναζόλης ήταν 5,1, 4,8 και 8,2 msec αντίστοιχα και 7,0 msec για τα 800 mg της κετοκοναζόλης.

Κανείς εθελοντής σε καμία ομάδα δεν εμφάνισε αύξηση στο QTc ≥ των 60 msec από την τιμή αναφοράς. Κανείς εθελοντής δεν εμφάνισε διάστημα που να ξεπερνά το όριο των 500 msec, το οποίο δυνητικά έχει κλινική σημασία.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Γενικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά

Η φαρμακοκινητική της βορικοναζόλης έχει μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, σε ειδικούς πληθυσμούς και σε ασθενείς. Κατά την χορήγηση από το στόμα 200 mg ή 300 mg δύο φορές ημερησίως επί 14 ημέρες, σε ασθενείς με κίνδυνο ασπεργίλλωσης (κυρίως ασθενείς με κακοήθεις νεοπλασίες του λεμφικού ή του αιμοποιητικού συστήματος), τα παρατηρούμενα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά ταχείας και συνεχούς απορρόφησης, συσσώρευσης και μη γραμμικής φαρμακοκινητικής ήταν σε συμφωνία με αυτά που παρατηρήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.

Η φαρμακοκινητική της βορικοναζόλης δεν είναι γραμμική λόγω του κορεσμού στο μεταβολισμό της. Αυξανομένης της δόσης, παρατηρείται αύξηση στην ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία μεγαλύτερη από την αναλογική. Υπολογίζεται ότι, κατά μέσο όρο, αύξηση της από του στόματος δόσης από 200 mg, δύο φορές ημερησίως, σε 300 mg, δύο φορές ημερησίως, οδηγεί σε αύξηση της ποσότητας του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία (AUCτ ) κατά 2,5 φορές. Η από του στόματος δόση συντήρησης των 200 mg (ή 100 mg για ασθενείς κάτω των 40 kg) επιτυγχάνει έκθεση στη βορικοναζόλη παρόμοια με τα 3 mg/kg ενδοφλεβίως. Μία από του στόματος δόση συντήρησης των 300 mg (ή 150 mg για ασθενείς κάτω των 40 kg) επιτυγχάνει έκθεση στη βορικοναζόλη παρόμοια με τα 4 mg/kg ενδοφλεβίως. Όταν χορηγούνται οι προτεινόμενες δόσεις εφόδου ενδοφλεβίως ή από του στόματος, επιτυγχάνονται συγκεντρώσεις στο πλάσμα παραπλήσιες με αυτές σε σταθεροποιημένη κατάσταση εντός του πρώτου 24ώρου της χορήγησης. Χωρίς τη χορήγηση δόσης εφόδου, η βορικοναζόλη συσσωρεύεται μετά από πολλαπλή χορήγηση, δύο φορές ημερησίως, ενώ οι σταθεροποιημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται την Ημέρα 6 στην πλειονότητα των ατόμων που μελετήθηκαν.

Απορρόφηση

Η βορικοναζόλη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (Cmax) να επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών από τη χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βορικοναζόλης μετά την από του στόματος χορήγηση υπολογίζεται ότι είναι 96%. Όταν πολλαπλές δόσεις βορικοναζόλης χορηγούνται μαζί με πλούσια σε λιπαρά γεύματα, η Cmax και η AUCτ μειώνονται κατά 34% και 24% αντίστοιχα. Η απορρόφηση της βορικοναζόλης δεν επηρεάζεται από αλλαγές στο γαστρικό pH.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση για τη βορικοναζόλη υπολογίζεται ότι είναι 4,6 L/kg, υποδεικνύοντας κατανομή στους ιστούς σε μεγάλο βαθμό. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος υπολογίζεται ότι είναι 58%.

Δείγματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού από οκτώ ασθενείς σε ένα πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης έδειξε ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις βορικοναζόλης σε όλους τους ασθενείς.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η βορικοναζόλη μεταβολίζεται από τα ισοένζυμα του ηπατικού

κυτοχρώματος P450, CYP2C19, CYP2C9 και CYP3A4.

Η μεταξύ των ατόμων μεταβλητότητα της φαρμακοκινητικής της βορικοναζόλης είναι υψηλή.

Μελέτες *in vivo* έδειξαν ότι το CYP2C19 παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της

βορικοναζόλης. Το ένζυμο αυτό εμφανίζει γενετικό πολυμορφισμό. Για παράδειγμα, 15-20% των Ασιατικών πληθυσμών πιθανά αναμένεται να έχουν πλημμελή μεταβολισμό. Για τους Καυκάσιους και τους Μαύρους ο επιπολασμός του πλημμελούς μεταβολισμού είναι 3-5%. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές Καυκάσιους και Ιάπωνες, έδειξαν ότι στα άτομα με πλημμελή μεταβολισμό η ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία (AUCτ) είναι κατά μέσο όρο 4 φορές μεγαλύτερη από τα αντίστοιχα ομόζυγα άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό. Σε άτομα ετερόζυγα ως προς τον εκτεταμένο μεταβολισμό, η ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία είναι κατά μέσο όρο 2 φορές μεγαλύτερη από τα αντίστοιχα ομόζυγα ως προς τον εκτεταμένο μεταβολισμό άτομα.

Ο κύριος μεταβολίτης της βορικοναζόλης είναι το Ν-οξείδιο, το οποίο εκπροσωπεί το 72% των κυκλοφορούντων ραδιοεπισημασμένων μεταβολιτών στο πλάσμα. Ο μεταβολίτης αυτός έχει ελάχιστη αντιμυκητιασική δραστικότητα και δεν συνεισφέρει στη συνολική αποτελεσματικότητα της βορικοναζόλης.

Αποβολή

Η βορικοναζόλη εξαλείφεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, με λιγότερο από το 2% της δόσης να απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Μετά τη χορήγηση μιας ραδιοσημασμένης δόσης βορικοναζόλης, το ποσοστό της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν περίπου 80% μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες χορηγήσεις και 83% στα ούρα μετά από πολλαπλές χορηγήσεις από του στόματος. Το μέγιστο μέρος της συνολικής ραδιενέργειας (94%) απεκκρίνεται τις πρώτες 96 ώρες μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση.

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της βορικοναζόλης είναι δοσοεξαρτώμενος και είναι περίπου 6 ώρες για δόση 200 mg (από του στόματος). Λόγω της μη-γραμμικής φαρμακοκινητικής, ο τελικός χρόνος ημιζωής δεν είναι χρήσιμος για την πρόβλεψη της συσσώρευσης ή της απομάκρυνσης της βορικοναζόλης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Φύλο

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων από το στόμα, η Cmax και η AUCτ σε υγιείς νέες γυναίκες ήταν 83% και 113% υψηλότερες, αντίστοιχα, από ό,τι σε υγιείς νέους άνδρες (18–45 ετών). Στην ίδια μελέτη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη Cmax και την AUCτ μεταξύ υγιών ηλικιωμένων ανδρών και υγιών ηλικιωμένων γυναικών (65 ετών).

Στο κλινικό πρόγραμμα δεν έγιναν προσαρμογές της δοσολογίας βάσει του φύλου. Η ασφάλεια και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς ήταν όμοιες. Επομένως δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου.

Ηλικιωμένοι

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων από το στόμα, η Cmax και η AUCτ σε υγιείς ηλικιωμένους άνδρες, (65 ετών) ήταν 61% και 86% υψηλότερες, αντίστοιχα, από ό,τι σε υγιείς νέους άνδρες (18–45 ετών). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη Cmax και στην AUCτ μεταξύ υγιών ηλικιωμένων γυναικών (65 ετών) και υγιών νέων γυναικών (18–45 ετών).

Στις θεραπευτικές μελέτες δεν έγινε προσαρμογή της δόσης βάσει της ηλικίας. Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της ηλικίας. Η ασφάλεια της βορικοναζόλης μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ασθενών ήταν όμοια και επομένως δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι συνιστώμενες δόσεις σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς βασίζονται σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεδομένων που ελήφθησαν από πληθυσμό 112 ανοσοκατασταλμένων παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως <12 ετών και 26 ανοσοκατασταλμένων έφηβων ασθενών ηλικίας 12 έως <17 ετών. Σε 3 φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό, αξιολογήθηκαν πολλαπλές ενδοφλέβιες δόσεις των 3, 4, 6, 7 και 8 mg/kg δύο φορές ημερησίως και πολλαπλές από του στόματος δόσεις (με τη χρήση του πόσιμου εναιωρήματος) των 4 mg/kg, 6 mg/kg και 200 mg δύο φορές ημερησίως. Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε εφήβους, αξιολογήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις εφόδου των 6 mg/kg ενδοφλεβίως δύο φορές ημερησίως την πρώτη ημέρα ακολουθούμενες από ενδοφλέβια δόση των 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως και 300 mg από του στόματος δισκία δύο φορές ημερησίως. Στους παιδιατρικούς ασθενείς παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων του πληθυσμού σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Μία σύγκριση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των παιδιατρικών και ενήλικων πληθυσμών, κατέδειξε ότι η προβλεπόμενη ολική έκθεση (AUC) σε παιδιά, μετά τη χορήγηση μίας 9 mg/kg ενδοφλέβιας δόσης εφόδου, ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων, μετά τη χορήγηση μίας 6 mg/kg ενδοφλέβιας δόσης εφόδου. Οι προβλεπόμενες ολικές εκθέσεις σε παιδιά μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιων δόσεων συντήρησης των 4 και 8 mg/kg δύο φορές ημερησίως, ήταν συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων, μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίων δόσεων των 3 και 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα. Η προβλεπόμενη ολική έκθεση σε παιδιά μετά τη χορήγηση από του στόματος δόσης συντήρησης των 9 mg/kg (μέγιστη των 350 mg) δύο φορές ημερησίως, ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων μετά τη χορήγηση από του στόματος δόσης των 200 mg δύο φορές ημερησίως. Μία ενδοφλέβια δόση των 8 mg/kg θα παράσχει έκθεση στη βορικοναζόλη περίπου 2 φορές υψηλότερη από μία από του στόματος δόση των 9 mg/kg.

Η υψηλότερη ενδοφλέβια δόση συντήρησης σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες, αντανακλά την μεγαλύτερη δυνατότητα κάθαρσης στους παιδιατρικούς ασθενείς λόγω της υψηλότερης αναλογίας μάζας ήπατος προς μάζα σώματος. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση ενδέχεται ωστόσο να είναι περιορισμένη σε παιδιατρικούς ασθενείς με δυσαπορρόφηση και πολύ χαμηλό σωματικό βάρος για την ηλικία τους. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται ενδοφλέβια χορήγηση της βορικοναζόλης.

Οι εκθέσεις στη βορικοναζόλη στην πλειονότητα των έφηβων ασθενών ήταν συγκρίσιμες με αυτές των ενηλίκων οι οποίοι λάμβαναν τα ίδια δοσολογικά σχήματα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε χαμηλότερη έκθεση στη βορικοναζόλη σε μερικούς νέους εφήβους με χαμηλό βάρος σώματος σε σύγκριση με τους ενήλικες. Είναι πιθανό αυτοί οι ασθενείς να μεταβολίζουν τη βορικοναζόλη με τρόπο πλέον παρόμοιο με αυτόν των παιδιών, από ότι με των ενηλίκων. Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης επί του πληθυσμού, έφηβοι ηλικίας 12 έως 14 ετών με βάρος μικρότερο των 50 kg πρέπει να λαμβάνουν παιδιατρικές δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσεως από το στόμα (200 mg) σε εθελοντές με φυσιολογική νεφρική

λειτουργία και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 41-60 ml/min) έως βαριά (κάθαρση κρεατινίνης <

20 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, η φαρμακοκινητική της βορικοναζόλης δεν επηρεάστηκε

σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία. Η πρωτεϊνική σύνδεση της βορικοναζόλης στο πλάσμα ήταν παρόμοια στους ασθενείς με διαφόρου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα (200 mg), η AUC ήταν αυξημένη κατά 233% σε άτομα με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική κίρρωση (Child-Pugh A και B) σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η πρωτεϊνική σύνδεση της βορικοναζόλης δεν επηρεάστηκε από την επηρεασμένη ηπατική λειτουργία.

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων από το στόμα, η AUCτ ήταν όμοια σε άτομα με μέτριου βαθμού ηπατική κίρρωση (Child-Pugh Β), οι οποίοι έλαβαν μία δόση συντήρησης 100 mg δύο φορές την ημέρα και σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, οι οποίοι έλαβαν 200 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με βαριά ηπατική κίρρωση (Child-Pugh C) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με βορικοναζόλη υπέδειξαν το ήπαρ ως όργανο-στόχο. Εμφανίστηκε ηπατοτοξικότητα σε εκθέσεις στο πλάσμα όμοιες με αυτές οι οποίες επιτυγχάνονται σε θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους, ομοίως με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Σε αρουραίους, ποντίκια και σκύλους, η βορικοναζόλη επίσης προκάλεσε ελάχιστες αδρενεργικές αλλαγές. Οι συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Σε μελέτες αναπαραγωγής, η βορικοναζόλη αποδείχθηκε τερατογόνος σε αρουραίους και

εμβρυοτοξική σε κουνέλια σε συστηματικές εκθέσεις ίσες με αυτές που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο σε θεραπευτικές δόσεις. Στη μελέτη προ- και μετεμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, σε εκθέσεις χαμηλότερες από αυτές που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο σε θεραπευτικές δόσεις, η βορικοναζόλη επιμήκυνε τη διάρκεια της κυοφορίας και του τοκετού και προκλήθηκε δυστοκία με συνεπαγόμενη μητρική θνησιμότητα και μείωση της περιγεννητικής επιβίωσης των νεογνών. Οι επιδράσεις στον τοκετό πιθανόν προκαλούνται μέσω μηχανισμών οι οποίοι είναι ειδικοί για το κάθε είδος, αφορούν στη μείωση των επιπέδων οιστραδιόλης και συμφωνούν με τα αποτελέσματα που παρατηρούνται με άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες της ομάδας των αζολών. Η χορήγηση βορικοναζόλης δεν

προκάλεσε διαταραχή της γονιμότητας σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο σε θεραπευτικές δόσεις.

1. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη

Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλική αλκοόλη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Τάλκη

Διοξείδιο του τιτανίου (Ε171)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες Alu-PVC/PE/PVDC.

Voriconazole DEMO 50mg και 200mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Συσκευασίες κυψελών που περιέχουν 14, 20, 28, 30, 56 και 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

1. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

 DEMO ABEE

 Βιομηχανία Φαρμάκων

 21ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας

 14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

 Τηλ.: +30 210 8161802, Φαξ: +30 210 8161587

1. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
2. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
3. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**