

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΑΕΤΟΡΙΑ 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ΑΕΤΟΡΙΑ 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο ΑΕΤΟΡΙΑ 50 mg περιέχει 50 mg βορικοναζόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 58,77 mg μονοϋδρική λακτόζη.

Κάθε δισκίο ΑΕΤΟΡΙΑ 200 mg περιέχει 200 mg βορικοναζόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 235,08 mg μονοϋδρική λακτόζη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

ΑΕΤΟΡΙΑ 50 mg: Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία με τον κωδικό “ V50” χαραγμένο στη μια πλευρά

ΑΕΤΟΡΙΑ 200 mg : Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, οβάλ, αμφίκυρτα δισκία με τον κωδικό “ V200” χαραγμένο στη μια πλευρά.

4. 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 στις ακόλουθες λοιμώξεις:

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 ΑΕΤΟΡΙΑ 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 ΑΕΤΟΡΙΑ είναι επίσης διαθέσιμο ως 200 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Θεραπεία

Ενήλικες

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με την κατάλληλη δόση εφόδου είτε ενδοφλεβίως είτε με χορήγηση ΑΕΤΟΡΙΑ 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 ανοσοκατασταλαμένους 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 κόπυς για πόσιμο εναιώρημα. Η βιοϊσοδυναμία μεταξύ της κόπυς για πόσιμο εναιώρημα και των δισκίων δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό. Έχοντας υπόψη τον υποθετικό 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 ποσίου 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 τη φορά 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 φαινοτοΐνη μπορεί να συγχωρηγηθεί 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 εφραβιρένζη μπορεί να συγχωρηγηθεί με τη βορικοναζόλη εάν η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης αυξηθεί σε 400 mg κάθε 12 ώρες και η δόση της εφραβιρένζης μειωθεί κατά 50%, δηλαδή, σε 300 mg μία φορά ημερησίως. Όταν η θεραπεία με βορικοναζόλη σταματήσει, θα πρέπει να αποκατασταθεί η αρχική δόση της εφραβιρένζης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ηλικιωμένοι

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

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 τετράωρη συνεδρία αιμοκάθαρσης δεν απομακρύνει επαρκή ποσότητα βορικοναζόλης ώστε να δικαιολογεί αναπροσαρμογή της δόσης.

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 A και B) οι οποίοι λαμβάνουν βορικοναζόλη (βλ. παράγραφο 5.2).

Η βορικοναζόλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά χρόνια ηπατική κίρρωση (Child-Pugh C). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της βορικοναζόλης σε ασθενείς με μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (ασπαρτική τρανσαμινάση [AST], τρανσαμινάση της αλανίνης [ALT], αλκαλική φωσφατάση [ALP] 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 σοβαρή 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 ΑΕΤΟΡΙΑ σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα 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 ΑΕΤΟΡΙΑ πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή μία ώρα μετά το γεύμα.

4.3 Αντενδείξεις

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

Συγχωρήγηση 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 εφαιβιρένζης των 400 mg μία φορά ημερησίως ή υψηλότερες αντενδείκνυται, καθώς η εφαιβιρένζη 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 εφαιβιρένζης (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 ερυσιβόδους 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 ΑΕΤΟΡΙΑ 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 υπομαγνησταιμία και η υπασβεστιαμία 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 διεξήχθη 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 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 βορικοναζόλη 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 βορικοναζόλη 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 της βορικοναζόλης 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 βορικοναζόλη. 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 βορικοναζόλη. 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 βορικοναζόλη, ασθενείς έχουν αναπτύξει αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson. Αν ένας ασθενής αναπτύξει εξάνθημα, πρέπει να παρακολουθείται στενά και να διακόπτεται η χορήγηση της βορικοναζόλης, αν οι βλάβες επιδεινωθούν.

Επιπρόσθετα, η βορικοναζόλη έχει συσχετιστεί με φωτοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων όπως οι εφελίδες, οι φακίδες και η ακτινική κεράτωση, και ψευδοπορφυρία. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών, να αποφεύγουν την έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βορικοναζόλη και να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτική ένδυση και αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF).

Μακροχρόνια θεραπεία

Για τη μακροχρόνια έκθεση (θεραπεία ή προφύλαξη) για διάστημα μεγαλύτερο των 180 ημερών (6 μήνες) απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και, επομένως, οι

θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ανάγκη να περιορίσουν την έκθεση στη βορικοναζόλη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη μακροχρόνια θεραπεία με τη βορικοναζόλη:

Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (Squamous cell carcinoma, SCC) 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 της βορικοναζόλης και η χρήση εναλλακτικών αντιμυκητιασικών παραγόντων. Θα πρέπει να πραγματοποιείται δερματολογική εκτίμηση σε συστηματική και τακτική βάση, κάθε φορά που συνεχίζεται η χορήγηση βορικοναζόλης παρά την εμφάνιση βλαβών που σχετίζονται με φωτοτοξικότητα, ώστε να επιτραπεί η πρόιμη ανίχνευση και η αντιμετώπιση προκαρκινικών βλαβών. Η χορήγηση της βορικοναζόλης 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 της βορικοναζόλης 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. Υψηλότερη συχνότητα αυξήσεων ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.8). 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 συγχωρηγείται με βορικοναζόλη. Η συγχωρήγηση 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 συγχωρηγείται 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 (Ισχυρός επαγωγέας του CYP450)

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και των ανεπιθύμητων ενεργειών της ριφαμπουτίνης (π.χ. ραγοειδίτιδα) όταν η ριφαμπουτίνη συγχωρηγείται με βορικοναζόλη. Η συγχωρήγηση 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)

Συγχωρήγηση 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 4.3 και 4.5).

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 αλφαιτανίλης, της φαιντανύλης και άλλων βραχείας δράσης οπιοειδών που έχουν παρόμοια δομή με την αλφαιτανίλη και μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. σουφαιτανίλη) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν συγχορηγούνται με βορικοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5). Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλφαιτανίλης παρατείνεται κατά 4 φορές όταν η αλφαιτανίλη συγχορηγείται με βορικοναζόλη και σε μία ανεξάρτητη μελέτη που έχει δημοσιευθεί, η ταυτόχρονη χορήγηση βορικοναζόλης με φαιντανύλη είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση της AUC_{0-∞} 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 C_{max} και της AUC_t 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 ΑΕΤΟΡΙΑ 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 P450, 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 αλληλεπίδρασεων 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 ισoenzymata CYP3A4 (ορισμένα αντισταμινικά, 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 (\leftrightarrow), κάτω (\downarrow) ή πάνω (\uparrow) από το εύρος 80-125%. Ο αστερίσκος (*) υποδεικνύει μία αμφίδρομη αλληλεπίδραση. Τα AUC_{τ} , AUC_t και $AUC_{0-\infty}$ 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 επαγωγοί 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)
Εφαβιρένζη (ένας μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης) [επαγωγέας του CYP450, αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4]	Εφαβιρένζη C_{max} \uparrow 38% Εφαβιρένζη AUC_{τ} \uparrow 44% Βορικοναζόλη C_{max} \downarrow 61% Βορικοναζόλη AUC_{τ} \downarrow 77%	Η χρήση τυπικών δόσεων βορικοναζόλης με δόσεις εφαβιρένζης των 400 mg QD ή υψηλότερες αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Εφαβιρένζη 400 mg QD, συγχορηγούμενη με βορικοναζόλη 200 mg BID)*	Εφαβιρένζη C_{max} \leftrightarrow Εφαβιρένζη AUC_{τ} \uparrow 17%	Επιτρέπεται η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με εφαβιρένζη εάν η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης αυξηθεί στα 400 mg BID και η δόση της εφαβιρένζης μειωθεί στα 300 mg QD. Όταν διακοπεί η
Εφαβιρένζη 300 mg QD, συγχορηγούμενη με βορικοναζόλη 400 mg BID)*	Εφαβιρένζη C_{max} \leftrightarrow Εφαβιρένζη AUC_{τ} \uparrow 17%	Επιτρέπεται η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με εφαβιρένζη εάν η δόση συντήρησης της βορικοναζόλης αυξηθεί στα 400 mg BID και η δόση της εφαβιρένζης μειωθεί στα 300 mg QD. Όταν διακοπεί η
	Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200 mg BID, Βορικοναζόλη C_{max} \uparrow 23%	

	Βορικοναζόλη AUC↓7%	θεραπεία με βορικοναζόλη, θα πρέπει να αποκατασταθεί η αρχική δόση εφαιβιρένζης (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).
Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ., εργοταμίνη και διυδροεργοταμίνη) [υποστρώματα του CYP3A4]	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)
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 C_{max} ↓ 69% Βορικοναζόλη AUC _τ ↓ 78% Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200 mg BID, Βορικοναζόλη C_{max} ↓ 4% Βορικοναζόλη AUC _τ ↓ 32% Ριφαμπουτίνη C_{max} ↑ 195% Ριφαμπουτίνη AUC _τ ↑ 331% Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200 mg BID, Βορικοναζόλη C_{max} ↑ 104% Βορικοναζόλη AUC _τ ↑ 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 200 mg από του στόματος BID σε ασθενείς με βάρος μικρότερο από 40 κιλά) (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται προσεκτική 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 C_{max} ↓ 93% Βορικοναζόλη AUC _τ ↓ 96%	Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)
Ριτοναβίρη (αναστολέας της πρωτεάσης) [ισχυρός επαγωγέας του CYP450, αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4] Υψηλή δόση (400 mg BID) Χαμηλή δόση (100 mg BID)*	Ριτοναβίρη C_{max} και AUC _τ ↔ Βορικοναζόλη C_{max} ↓ 66% Βορικοναζόλη AUC _τ ↓ 82% Ριτοναβίρη C_{max} ↓ 25% Ριτοναβίρη AUC _τ ↓ 13% Βορικοναζόλη C_{max} ↓ 24% Βορικοναζόλη AUC _τ ↓ 39%	Η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με υψηλές δόσεις ριτοναβίρης (400 mg 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.
St John's Wort [επαγωγέας του CYP450, επαγωγέας της P-gp] 300 mg TID (συγχορηγούμενο με εφάπαξ δόση βορικοναζόλης	Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Βορικοναζόλη AUC _{0→∞} ↓ 59%	Αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

400 mg)		
Εβερόλιμους [υπόστρωμα του CYP3A4, υπόστρωμα της P-gP]	Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του everolimus στο πλάσμα.	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της βορικοναζόλης με everolimus επειδή η βορικοναζόλη αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του everolimus (βλ. παράγραφο 4.4).
Fluconazole (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor]	Βορικοναζόλη C _{max} ↑ 57% Βορικοναζόλη AUC _τ ↑ 79% Φλουκοναζόλη C _{max} ND Φλουκοναζόλη AUC _τ 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 QD 300 mg QD (συγχορηγούμενη με βορικοναζόλη 400 mg BID)*	Βορικοναζόλη C _{max} ↓ 49% Βορικοναζόλη AUC _τ ↓ 69% Φαινυτοΐνη C _{max} ↑ 67% Φαινυτοΐνη AUC _τ ↑ 81% Σε σύγκριση με τη βορικοναζόλη 200 mg BID, Βορικοναζόλη C _{max} ↑ 34% Βορικοναζόλη AUC _τ ↑ 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 να συγχορηγηθεί 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 200 mg από του στόματος BID σε ασθενείς με βάρος μικρότερο από 40 κιλά) (βλ. παράγραφο 4.2).
Αντιπηκτικά Βαρφαρίνη (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.

<p>Ανοσοκατασταλτικά [υποστρώματα του CYP3A4]</p> <p>Σιρόλιμους (2 mg εφάπαξ δόση)</p> <p>Κυκλοσπορίνη (Σε σταθεροποιημένους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με κυκλοσπορίνη)</p> <p>Τακρόλιμους (0,1 mg/kg εφάπαξ δόση)</p>	<p>Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Σιρόλιμους C_{max} ↑ 6,6 φορές Σιρόλιμους $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ↑ 11 φορές</p> <p>Κυκλοσπορίνη C_{max} ↑ 13% Κυκλοσπορίνη AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Τακρόλιμους C_{max} ↑ 117% Τακρόλιμους AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Η συγχορήγηση της βορικοναζόλης και του σιρόλιμους αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p> <p>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. <u>Όταν διακόπτεται η βορικοναζόλη, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και η δόση να αυξάνεται όπως απαιτείται.</u></p> <p>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.</p>
<p>Οπιοειδή Μακράς Δράσης [υποστρώματα του CYP3A4]</p> <p>Οξυκωδόνη (10 mg εφάπαξ δόση)</p>	<p>Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Οξυκωδόνη C_{max} ↑ 1,7 φορές Οξυκωδόνη $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ↑ 3,6 φορές</p>	<p>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.</p>
<p>Μεθαδόνη (32-100 mg QD) [υπόστρωμα του CYP3A4]</p>	<p>R-μεθαδόνη (δραστική) C_{max} ↑ 31% R-μεθαδόνη (δραστική) AUC_{τ} ↑ 47%</p>	<p>Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τη μεθαδόνη ανεπιθύμητες ενέργειες και</p>

	S-μεθαδόνη C_{max} ↑ 65% S-μεθαδόνη $AUC_{0-∞}$ ↑ 103%	τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης της μεθαδόνης.
Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) <i>[υποστρώματα του CYP2C9]</i> Ιβουπροφαίνη (400 mg εφάπαξ δόση) Δικλοφενάκη (50 mg εφάπαξ δόση)	S-Ιβουπροφαίνη C_{max} ↑ 20% S-Ιβουπροφαίνη $AUC_{0-∞}$ ↑ 100% Δικλοφενάκη C_{max} ↑ 114% Δικλοφενάκη $AUC_{0-∞}$ ↑ 78%	Συνιστάται η συχνή παρακολούθηση για σχετιζόμενες με τα ΜΣΑΦ ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης των ΜΣΑΦ.
Ομεπραζόλη (40 mg QD)* <i>[αναστολέας του CYP2C19, υποστρώμα των CYP2C19 και CYP3A4]</i>	Ομεπραζόλη C_{max} ↑ 116% Ομεπραζόλη $AUC_{0-∞}$ ↑ 280% Βορικοναζόλη C_{max} ↑ 15% Βορικοναζόλη $AUC_{0-∞}$ ↑ 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* <i>[υπόστρωμα του CYP3A4, αναστολέας του CYP2C19]</i> Νοραιθιστερόνη/Αιθινυλοιστραδιόλη (1 mg/0,035 mg QD)	Αιθινυλοιστραδιόλη C_{max} ↑ 36% Αιθινυλοιστραδιόλη $AUC_{0-∞}$ ↑ 61% Νοραιθιστερόνη C_{max} ↑ 15% Νοραιθιστερόνη $AUC_{0-∞}$ ↑ 53% Βορικοναζόλη C_{max} ↑ 14% Βορικοναζόλη $AUC_{0-∞}$ ↑ 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 <i>[υποστρώματα του CYP3A4]</i> Αλφαιντανίλη (20 μg/kg εφάπαξ δόση, με συγχρηγούμενη ναλοξόνη) Φαιντανύλη (5 μg/kg εφάπαξ δόση)	Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Αλφαιντανίλη $AUC_{0-∞}$ ↑ 6-φορές Σε μία ανεξάρτητη δημοσιευμένη μελέτη, Φαιντανύλη $AUC_{0-∞}$ ↑ 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.
Στατίνες (π.χ., λοβαστατίνη) <i>[υποστρώματα του CYP3A4]</i>	Παρότι δεν μελετήθηκε κλινικά, η βορικοναζόλη είναι πιθανό να αυξήσει της συγκεντρώσεις στο πλάσμα των στατίνων, οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP3A4 και αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε ραβδομύωση.	Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των στατίνων.
Σουλφονουλορίες (π.χ., τολβουταμίδη, γλιπιζίδη και γλιβουρίδη) <i>[υποστρώματα του CYP2C9]</i>	Παρότι δεν μελετήθηκε, η βορικοναζόλη πιθανόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των σουλφονουλοριών στο πλάσμα και να προκαλέσει υπογλυκαιμία.	Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της

		δόσης των σουλφονουλιδίων.
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 νελφίναβίρη)* [υποστρώματα και αναστολείς του CYP3A4]	Δεν έχει μελετηθεί κλινικά. <i>In vitro</i> 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.	Ενδέχεται να απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση για εμφάνιση φαρμακευτικής τοξικότητας και/ή έλλειψης αποτελεσματικότητας και προσαρμογή της δόσης.
Άλλοι Μη-Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Αντίστροφης Μεταγραφάσης (NNRTIs) (π.χ., ντελαβιρίνη, νεβιραπίνη)* [υποστρώματα, αναστολείς του CYP3A4 ή επαγωγείς του CYP450]	Δεν μελετήθηκαν κλινικά. <i>In vitro</i> 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 εφαιβιρένζης στη βορικοναζόλη υποδεικνύουν ότι ο μεταβολισμός της βορικοναζόλης μπορεί να επαχθεί από ένα NNRTI.	Ενδέχεται να απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση για περιπτώσεις φαρμακευτικής τοξικότητας και/ή έλλειψης αποτελεσματικότητας και προσαρμογή της δόσης.
Σιμετιδίνη (400 mg BID) [μη ειδικός αναστολέας του CYP450 και αυξάνει το γαστρικό pH]	Βορικοναζόλη C_{max} ↑ 18% Βορικοναζόλη AUC_{τ} ↑ 23%	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Διγοξίνη (0,25 mg QD) [υπόστρωμα της P-gp]	Διγοξίνη C_{max} ↔ Διγοξίνη AUC_{τ} ↔	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Ινδιναβίρη (800 mg TID) [αναστολέας και υπόστρωμα του CYP3A4]	Ινδιναβίρη C_{max} ↔ Ινδιναβίρη AUC_{τ} ↔ Βορικοναζόλη C_{max} ↔ Βορικοναζόλη AUC_{τ} ↔	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Αντιβιοτικά μακρολίδια Ερυθρομυκίνη (1 g BID) [αναστολέας του CYP3A4] Αζιθρομυκίνη (500 mg QD)	Βορικοναζόλη C_{max} και AUC_{τ} ↔ Βορικοναζόλη C_{max} και AUC_{τ} ↔ Η επίδραση της βορικοναζόλης είτε στην ερυθρομυκίνη είτε στην αζιθρομυκίνη δεν είναι γνωστή.	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Μυκοφαινολικό οξύ (1 g εφάπαξ δόση) [υπόστρωμα της UDP-γλυκουρόνυλ μεταφοράσης]	Μυκοφαινολικό οξύ C_{max} ↔ Μυκοφαινολικό οξύ AUC_{τ} ↔	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Πρεδνιζολόνη (60 mg εφάπαξ δόση) [υπόστρωμα του CYP3A4]	Πρεδνιζολόνη C_{max} ↑ 11% Πρεδνιζολόνη $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ↑ 34%	Χωρίς προσαρμογή της δόσης
Ραντιδίνη (150 mg BID) [αυξάνει το γαστρικό pH]	Βορικοναζόλη C_{max} και AUC_{τ} ↔	Χωρίς προσαρμογή της δόσης

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα για τη χρήση της βορικοναζόλης σε έγκυες γυναίκες.

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

Η βορικοναζόλη 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 βορικοναζόλη.

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βορικοναζόλη 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

Το προφίλ ασφαλείας της βορικοναζόλης σε ενήλικες βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη βάση δεδομένων ασφαλείας σε πάνω από 2.000 άτομα (περιλαμβανομένων 1.603 ενήλικων ασθενών σε θεραπευτικές μελέτες) και επιπλέον 270 ενήλικες σε μελέτες προφύλαξης. 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.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οπτική βλάβη (visual impairment), 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 όλες οι αιτιολογικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι κατηγορίες συχνότητάς τους σε 1.873 ενήλικες από συγκεντρωμένες (pooled) θεραπευτικές (1.603) μελέτες και μελέτες προφύλαξης (270), κατά οργανικό σύστημα.

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:

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10 γνωστή	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100	Σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1.000	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		παραρρινοκολπίτιδα	ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα		
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)					καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		ακοκκιοκυτταραιμία ¹ , πανκυτταροπενία, θρομβοπενία ² , λευκοπενία, αναιμία	ανεπάρκεια μυελού των οστών, λεμφαδενοπάθεια, ηωσινοφιλία	διάχυτη ενδαγγειακή πήξη	
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού συστήματος			υπερευαισθησία	αναφυλακτοειδής αντίδραση	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμός υπερθυρεοειδισμός	υπερθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	περιφερικό οίδημα	υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, υπονατρίαμία			
Ψυχιατρικές διαταραχές		κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, άγχος, αϋπνία, διέγερση, συγχυτική κατάσταση			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	σπασμός, συγκοπή, τρόμος, υπερτονία ³ , παραίσθησία, υπνηλία, ζάλη	εγκεφαλικό οίδημα, εγκεφαλοπάθεια ⁴ , εξωπυραμδική διαταραχή ⁵ , περιφερική νευροπάθεια, αταξία, υπαισθησία, δυσγευσία	ηπατική εγκεφαλοπάθεια, σύνδρομο Guillain-Barre, νυσταγμός	
Οφθαλμικές διαταραχές	οπτική βλάβη (visual impairment) ⁶	αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς	διαταραχή του οπτικού νεύρου ⁷ , οίδημα της οπτικής θηλής ⁸ , κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών, διπλωπία, σκληρίτιδα, βλεφαρίτιδα	ατροφία οπτικού νεύρου, θολερότητα του κερατοειδούς	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			υποακοΐα, ίλιγγος, εμβοές		

Καρδιακές διαταραχές		υπερκοιλιακή αρρυθμία, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία	κοιλιακή μαρμαρυγή, κοιλιακές έκτακτες συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία, ηλεκτροκαρδιογράφο διάστημα QT παρατεταμένο, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, σκελικός αποκλεισμός, κομβικός ρυθμός	
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση, φλεβίτιδα	θρομβοφλεβίτιδα, λεμφαγγειίτιδα		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	αναπνευστική ή δυσχέρεια ⁹	σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πνευμονικό οίδημα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, ναυτία	χειλίτιδα, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ουλίτιδα	περιτονίτιδα, παγκρεατίτιδα, διογκωμένη γλώσσα, δωδεκαδακτυλίτιδα, γαστρεντερίτιδα, γλωσσίτιδα		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	ίκτερος, ίκτερος χολοστατικός, ηπατίτιδα ¹⁰	ηπατική ανεπάρκεια, ηπατομεγαλία, χολοκυστίτιδα, χολολιθίαση		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα	δερματίτιδα αποφολιδωτική, αλωπεκία, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, κνησμός, ερύθημα	σύνδρομο Stevens-Johnson, φωτοτοξικότητα, πορφύρα, κνίδωση, αλλεργική δερματίτιδα, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, έκζεμα	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αγγειοοίδημα, ακτινική κεράτωση*, ψευδοπορφυρία, πολύμορφο ερύθημα, ψωρίαση, φαρμακευτικό εξάνθημα (drug eruption)	δερματικός ερυθηματώδης λύκος*εφηλίδες*, φακίδες*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		οσφυαλγία	αρθρίτιδα		περιοστίτιδα *
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία	νέκρωση νεφρικών σωληναρίων, πρωτεϊνουρία, νεφρίτιδα		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία	θωρακικό άλγος, οίδημα προσώπου ¹¹ , εξασθένηση, ρίγη	αντίδραση της θέσης έγχυσης, γριπώδης σύνδρομή		
Παρακλινικές εξετάσεις		αυξημένη κρεατινίνη αίματος	αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη χοληστερόλη		

* Ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο που αναγνωρίστηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά

¹ Περιλαμβάνει εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενία.

² Περιλαμβάνει άνοση θρομβοπενική πορφύρα.

³ Περιλαμβάνει αυχενική δυσκαμψία και τετανία.

⁴ Περιλαμβάνει υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και μεταβολική εγκεφαλοπάθεια.

⁵ Περιλαμβάνει ακαθυσία και παρκινσονισμό.

⁶ Δείτε την παράγραφο «Οπτικές βλάβες» στην ενότητα 4.8.

⁷ Έχει αναφερθεί παρατεταμένη οπτική νευρίτιδα μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Βλέπε παράγραφο 4.4.

⁸ Βλέπε παράγραφο 4.4.

⁹ Περιλαμβάνει δύσπνοια και δύσπνοια στην κόπωση.

¹⁰ Περιλαμβάνει φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, τοξική ηπατίτιδα, ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατοτοξικότητα.

¹¹ Περιλαμβάνει περικογχικό οίδημα, οίδημα των χειλιών και οίδημα του στόματος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οπτικές βλάβες (visual impairments)

Σε κλινικές μελέτες, οι οπτικές βλάβες (visual impairments) (περιλαμβάνεται θαμπή όραση, φωτοφοβία, πρασινισμός, χρωματοψία, αχρωματοψία, κυανοψία, οφθαλμική διαταραχή, όραση δίκην φωτοστεφάνου, νυκταλωπία, όραση κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, φωτοψία, σκότωμα με σπινθηρισμό, μείωση οπτικής οξύτητας, λάμπον βλέμμα, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος και ξανθοψία) με τη βορικοναζόλη ήταν πολύ συχνές. Αυτές οι οπτικές βλάβες 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 βλάβες ήταν γενικά ήπιες, σπανίως οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας και δεν συσχετίστηκαν με μακροχρόνιες συνέπειες. Οι οπτικές βλάβες 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 πολύ 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 ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Οι ασθενείς έχουν αναπτύξει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, κατά τη διάρκεια θεραπείας με βορικοναζόλη, που συμπεριλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson (όχι συχνή), την τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σπάνια) και το πολύμορφο ερύθημα (σπάνια).

Αν ένας ασθενής αναπτύξει εξάνθημα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να διακόπτεται η χορήγηση βορικοναζόλη, αν οι βλάβες επιδεινωθούν. Έχουν αναφερθεί δερματικές αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, όπως είναι οι εφηλίδες, οι φακίδες και η ακτινική κεράτωση, 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 βορικοναζόλη για μεγάλες χρονικές περιόδους. Ο μηχανισμός δεν έχει εξακριβωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Το συνολικό ποσοστό εμφάνισης αυξήσεων στις τρανσαμινάσες >3 x ULN (χωρίς να αποτελεί απαραίτητα ανεπιθύμητη ενέργεια), στη διάρκεια του κλινικού προγράμματος της βορικοναζόλης,

ήταν 18,0% (319/1.768) σε ενήλικες και 25,8% (73/283) σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν βορικοναζόλη σε συγκεντρωμένη (pooled) θεραπευτική και προφυλακτική χρήση. 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 έχει συσχετισθεί με περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής τοξικότητας σε ασθενείς με άλλα σοβαρά υποκείμενα νοσήματα. Αυτή συμπεριλαμβάνει περιπτώσεις ίκτερου, 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 288 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών (169) και 12 έως <18 ετών (119) οι οποίοι έλαβαν βορικοναζόλη για προφυλακτική (183) και θεραπευτική χρήση (105) σε κλινικές μελέτες. Η ασφάλεια της βορικοναζόλης διερευνήθηκε επίσης σε 158 επιπλέον παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών σε προγράμματα παρηγορητικής χρήσης. Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας της βορικοναζόλης στον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων. Ωστόσο, παρατηρήθηκε τάση για υψηλότερη συχνότητα αυξήσεων ηπατικών ενζύμων, οι οποίες αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς συγκριτικά με τους ενήλικες (14,2% αύξηση τρανσαμινασών σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με 5,3% σε ενήλικες). 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.

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 να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

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 μια μόνο ανεπιθύμητη ενέργεια ανάπτυξης φωτοφοβίας διάρκειας 10 λεπτών.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τη βορικοναζόλη.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση - Παράγωγα τριαζολίου, κωδικός ATC: J02A C03

Μηχανισμός 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 P450 των μυκήτων, απ' ό,τι στα διάφορα ενζυμικά συστήματα του κυτοχρώματος P450 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. Οι προσαρμογές της δόσης σε μελέτες προφύλαξης δεν έχουν διερευνηθεί.

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*, *A. 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*, *Coccidioides 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. beigeli*.

Έχει παρατηρηθεί *in vitro* δραστηριότητα 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 2 µg/ml.

Έχει εμφανιστεί *in vitro* δραστηριότητα 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 αιτιολογικός 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 <i>Candida</i>	MIC όριο ευαισθησίας (mg/L)	
	≤S (Ευαίσθητο)	>R (Ανθεκτικό)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Ανεπαρκή στοιχεία	
<i>Candida krusei</i> ³	Ανεπαρκή στοιχεία	
Άλλα είδη <i>Candida</i> ⁴	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*. Δεδομένα *in vitro* έδειξαν μια μικρή αύξηση της αντοχής της *C. glabrata* στη βορικοναζόλη.

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 Ασπεργίλλο - αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ασπεργίλλωση και κακή

πρόγνωση

Η βορικοναζόλη έχει *in vitro* μυκητοκτόνο δραστηριότητα 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 ανοιχτή συγκριτική μελέτη. Τριακόσιοι εβδομήντα μη ουδετεροπενικοί ασθενείς (ηλικίας άνω των 12 ετών) 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 αποκλείστηκαν 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 υπολογίστηκαν 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.

<i>Χρονικό σημείο</i>	<i>Βορικοναζόλη (N=248)</i>	<i>Αμφοτερικίνη Β → φλουκοναζόλη (N=122)</i>
-----------------------	---------------------------------	--

TΘ	178 (72%)	88 (72%)
2 εβδομάδες μετά το TΘ	125 (50%)	62 (51%)
6 εβδομάδες μετά το TΘ	104 (42%)	55 (45%)
12 εβδομάδες μετά το TΘ	104 (42%)	51 (42%)

Σοβαρές ανθεκτικές λοιμώξεις από *Candida*

Η μελέτη αποτελούνταν από 55 ασθενείς με σοβαρές ανθεκτικές συστηματικές λοιμώξεις από *Candida* (συμπεριλαμβανομένης της καντιναιμίας, της διάχυτης και άλλων εν τω βάθει καντινιτιάσεων), 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 (proven) ή πιθανή (probable) 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 (OMΛ). Από όλους τους ασθενείς, το 58% υποβλήθηκε σε μυελοαφανιστικά 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 MITT.

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%	Τιμή P
-----------------------	-----------------------	-----------------------	---	--------

			(CI)	
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 100 ημερών 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 ή πιθανής IFI έως την ημέρα 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Ανάπτυξη αποδεδειγμένης ή πιθανής IFI έως την ημέρα 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Ανάπτυξη αποδεδειγμένης ή πιθανής 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 IFI εκ διαφυγής (breakthrough IFI rate) έως την ημέρα 180 και το κύριο τελικό σημείο της μελέτης, το οποίο είναι η επιτυχία κατά την ημέρα 180, σε ασθενείς με ΟΜΛ και λήψη μυελοαφανιστικών σχημάτων προετοιμασίας, αντίστοιχα, παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

ΟΜΛ

Τελικά σημεία μελέτης	Βορικοναζόλη (N=98)	Ιτρακοναζόλη (N=109)	Διαφορά στα ποσοστά και διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI)
IFI εκ διαφυγής (breakthrough IFI) – ημέρα 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%)**
Επιτυχία κατά την ημέρα 180*	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

Μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας

Τελικά σημεία μελέτης	Βορικοναζόλη (N=125)	Ιτρακοναζόλη (N=143)	Διαφορά στα ποσοστά και διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI)
IFI εκ διαφυγής (breakthrough IFI) – ημέρα 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%)**
Επιτυχία κατά την ημέρα 180*	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 σκεδοσπορίας (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

Πενήντα τρεις παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως <18 ετών έλαβαν θεραπεία με βορικοναζόλη σε δύο προοπτικές, ανοικτής επισήμανσης, μη συγκριτικές, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες. Σε μία μελέτη εισήχθησαν 31 ασθενείς με δυνατή (possible), αποδεδειγμένη (proven) ή πιθανή (probable) εν τω βάθει ασπεργίλλωση (IA), από τους οποίους οι 14 ασθενείς είχαν αποδεδειγμένη ή πιθανή IA και συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας MITT. Στη δεύτερη μελέτη εισήχθησαν 22 ασθενείς με διηθητική καντιντίαση, συμπεριλαμβανομένης της καντινταιμίας (ICC), και οισοφαγική καντιντίαση (EC) που απαιτούσαν είτε αρχική θεραπεία είτε θεραπεία διάσωσης, από τους οποίους 17 συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας MITT. Για τους ασθενείς με IA τα συνολικά ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (global response) στις 6 εβδομάδες ήταν 64,3% (9/14), το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν 40% (2/5) για ασθενείς 2 έως <12 ετών και 77,8% (7/9) για ασθενείς 12 έως <18 ετών. Για τους ασθενείς με ICC, το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης στο EOT ήταν 85,7% (6/7) και για τους ασθενείς με EC το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης στο EOT ήταν 70% (7/10). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ICC και EC σε συνδυασμό) ήταν 88,9% (8/9) για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 62,5% (5/8) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών.

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 \geq 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 κακοήθειες 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. Αυξανόμενη 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 (AUC_T) 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 (C_{max}) 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 C_{max} και η AUC_T μειώνονται κατά 34 % και 24 % αντίστοιχα.

Η απορρόφηση της βορικοναζόλης δεν επηρεάζεται από αλλαγές στο γαστρικό pH.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_d) 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 (AUQ) 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 N-οξείδιο, το οποίο εκπροσωπεί το 72 % των κυκλοφορούντων ραδιοεπισημασμένων μεταβολιτών στο πλάσμα. Ο μεταβολίτης αυτός έχει ελάχιστη αντιμικητιασική δραστηριότητα 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 το 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 ($t_{1/2}$) 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 C_{max} και η AUC_{τ} 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 C_{max} και την AUC_{τ} 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 C_{max} και η AUC_{τ} 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 C_{max} και στην AUC_{τ} 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 ανοσοκατασταλασμένων παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 έως <12 ετών και 26 ανοσοκατασταλασμένων 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_{τ}) 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 ενδοφλέβιων 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 αντανάκλα 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. προτεινόμενη δοσολογία και παρακολούθηση στις 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 AUC_t ήταν όμοια σε άτομα με μέτριου βαθμού ηπατική κίρρωση (Child-Pugh B), 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. Η επίδραση στον τοκετό πιθανόν προκαλείται 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Lactose monohydrate,
Starch maize pregelatinized
Croscarmellose sodium
Povidone K30
Silica colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Επικάλυψη δισκίου

Titanium Dioxide
Lactose Monohydrate

HPMS 2910/Hypromellose 15cP
Macrogol/PEG MW 4000
HPMS 2910/Hypromellose 3cP
HPMS 2910/Hypromellose 50cP

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 Μήνες.

Για τη συσκευασία σε φιάλη πολυαιθυλενίου: 30 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

ΑΕΤΟΡΙΑ 50 mg: Χάρτινο κουτί που περιέχει κυψέλες από PVC/Αλουμίνιο με 30, 56 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ΑΕΤΟΡΙΑ 200 mg: Χάρτινο κουτί που περιέχει κυψέλες από PVC/Αλουμίνιο με 14, 30, 56 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ΑΕΤΟΡΙΑ 50 mg & 200 mg: Χάρτινο κουτί που περιέχει μπουκάλι από HDPE με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε.
Λ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 144, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ
Τηλ: 210- 6664805-6
Fax: 210-6664804
e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ