

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20270155
Разрешение №	18-06-2024
BG/MA/MP -	65789
Одобрение №	/

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Акорд 200 mg прах за инфузионен разтвор  
Voriconazole Accord 200 mg powder for solution for infusion

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол.

След реконституиране всеки ml съдържа 10 mg вориконазол (*voriconazole*). След реконституиране е необходимо допълнително разреждане преди приложение.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.  
Бял лиофилизиран прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

Лечение на инвазивна аспергилоза.

Лечение на кандидемия при пациенти без неутропения.

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

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

Вориконазол Акорд трябва да бъде прилаган предимно при пациенти с прогресиращи, потенциално животозастрашаващи инфекции.

Профилактика на инвазивни гъбични инфекции при високорискови реципиенти с алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ТХСК).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

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

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

Вориконазол се предлага и като филмирани таблетки от 50 mg и 200 mg.



## Лечение

### Възрастни

Лечението трябва да започне с определената натоварваща доза интравенозен или перорален вориконазол, целяща постигане през първия ден на плазмени концентрации близки до стационарните. Предвид високата бионаличност при перорален прием (96%; вж. точка 5.2), в случай че е клинично оправдано, е уместно преминаване от интравенозно към перорално приложение.

Подробна информация за препоръчителните дози е предоставена в следната таблица:

	Интравенозно приложение	Перорално приложение	
		Пациенти с телесно тегло 40 kg и повече*	Пациенти с телесно тегло под 40 kg*
<b>Натоварваща схема на прилагане (първите 24 часа)</b>	6 mg/kg на всеки 12 часа	400 mg на всеки 12 часа	200 mg на всеки 12 часа
<b>Поддържаща доза (след първите 24 часа)</b>	4 mg/kg два пъти дневно	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

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

### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка в зависимост от клиничния и микологичния отговор на пациента. Продължителната експозиция на вориконазол с времетраене над 180 дни (6 месеца) изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.1).

Клиничните данни, необходими за установяване на безопасността от интравенозно приложен хидроксипропилбетадекс при продължително лечение са ограничени (вж. точка 5.2).

### Адаптиране на дозата (възрастни)

При неспособност на пациента да понесе интравенозно лечение с 4 mg/kg два пъти дневно, дозата се намалява на 3 mg/kg два пъти дневно.

Ако отговорът на пациента е незадоволителен, поддържащата доза може да бъде повишена до 300 mg два пъти дневно, приложена перорално. За пациенти под 40 kg пероралната доза може да бъде повишена до 150 mg два пъти дневно.

При неспособност на пациентите да понесат лечение при тези по-високи дози, пероралната доза се намалява на стъпки от 50 mg до поддържаща доза от 200 mg два пъти дневно (или 100 mg два пъти дневно за пациенти под 40 kg).

При използване за профилактика, вижте по-долу.

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

Вориконазол трябва да бъде дозиран като при деца, тъй като тези млади юноши могат да метаболизират вориконазол по начин по-близък до деца, отколкото до възрастни.

Препоръчителният режим на дозиране е следният:

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



	два пъти дневно)
--	------------------

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

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

*Всички други юноши (12 до 14 години и  $\geq 50$  kg; 15 до 17 години без оглед на телесното тегло)*  
Вориконазол трябва да бъде дозиран като при възрастни.

*Адаптиране на дозата (деца [2 до <12 години] и млади юноши с ниско телесно тегло [12 до 14 години и <50 kg])*

В случай че терапевтичният отговор на пациента към лечението е недостатъчен, интравенозната доза може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg. Ако пациентът не може да понесе лечението, редуцирайте интравенозната доза постепенно с по 1 mg/kg.

Употребата при педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години с чернодробна или бъбречна недостатъчност не е проучена (вж. точки 4.8 и 5.2).

#### Профилактика при възрастни и деца

Профилактиката трябва да започне в деня на трансплантацията и може да се прилага за период до 100 дни. Профилактиката трябва да е възможно най-кратка, в зависимост от риска за развитие на инвазивна гъбична инфекция (ИГИ), определен от неутропенията или имуносупресията. В случаи на продължаваща имуносупресия или реакция на трансплантата срещу реципиента (РТСР), тя може да бъде продължена до 180 дни след трансплантацията (вж. точка 5.1).

#### Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане при профилактика е същата като при лечение в съответствие с възрастовите групи. Моля, направете справка с таблиците за лечение, представени по-горе.

#### Продължителност на профилактиката

Безопасността и ефикасността на приложението на вориконазол в продължение на повече от 180 дни не е достатъчно проучена в клинични изпитвания.

Употребата на вориконазол за профилактика за период над 180 дни (6 месеца) изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.1). Клиничните данни, необходими за установяване на безопасността от интравенозно приложение на хидроксипропилбетадекс при продължително лечение са ограничени (вж. точка 5.2).

Следните инструкции са валидни както за лечение, така и за профилактика

#### Адаптиране на дозата

При профилактична употреба, не се препоръчва адаптиране на дозата в случай на липса на ефикасност или на свързани с лечението нежелани събития. В случай на свързани с лечението нежелани събития трябва да се обмисли прекратяване на вориконазол и употреба на алтернативни противогъбични средства (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### Адаптиране на дозата в случай на съвместно приложение

Рифабутин или фенитоин може да бъдат приложени едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза вориконазол се повиши до 5 mg/kg интравенозно два пъти дневно, вж. точки 4.4 и 4.5.



Ефавиренц може да се прилага едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза на вориконазол се повиши до 400 mg на всеки 12 часа, а дозата на ефавиренц се понижи с 50%, т.е. до 300 mg веднъж дневно. Когато се прекрати лечението с вориконазол, първоначалната дозировка на ефавиренц трябва да се възстанови (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### *Старческа възраст*

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

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс <50 ml/min) се наблюдава кумулиране на интравенозния носител хидроксипропилбетадекс. При тези пациенти трябва да бъде приложен перорален вориконазол, освен ако оценката на съотношението полза/риск за пациента не оправдава приложението на вориконазол интравенозно. При тези пациенти серумните креатининови нива трябва да бъдат проследявани често и ако се наблюдава повишаване трябва да се обсъди преминаване към лечение с перорален вориконазол (вж. точка 5.2).

Вориконазол се хемодиализира с клирънс от 121 ml/min. 4-часовият хемодиализен сеанс не отстранява достатъчно количество вориконазол, за да се налага адаптиране на дозата. Интравенозният носител хидроксипропилбетадекс се хемодиализира с клирънс  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Чернодробно увреждане*

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

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

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

Вориконазол се свързва с повишаване на чернодробните функционални изследвания и клинични признаци на чернодробно увреждане, като жълтеница, и при пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се използва само ако ползата надвишава потенциалния риск. Пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно проследявани за прояви на лекарствена токсичност (вж. точка 4.8).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на вориконазол при деца на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Клиничните данни, необходими за установяване на безопасността от интравенозно приложение на хидроксипропилбетадекс при педиатричната популация са ограничени.

#### Начин на приложение

Преди да се приложи като интравенозна инфузия, Вориконазол Акорд трябва да се реконституира и разрежи (вж. точка 6.6). Не се прилага като болус инжекция.

### **4.3 Противопоказания**

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



Едновременно приложение със субстрати на CYP3A4, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид или хинидин или ивабрадин, тъй като повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти може да доведат до удължаване на QTc и в редки случаи до *torsades de pointes* (вж. точка 4.5).

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

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

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

Едновременно приложение с ергоалкалоиди (ерготамин, дихидроерготамин), които са субстрати на CYP3A4, тъй като повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до ерготизъм (вж. точка 4.5).

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

Едновременното приложение на вориконазол с налоксегол, субстрат на CYP3A4, тъй като повишените плазмени концентрации на налоксегол могат да предизвикат симптоми на отнемане на опиоиди (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на вориконазол с толваптан, тъй като силните инхибитори на CYP3A4 като вориконазол значително повишават плазмените концентрации на толваптан (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на вориконазол с луразидон, тъй като значително повишаване на експозицията на луразидон има потенциал за сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с венетоклак в началото и по време на фазата на титриране на дозата венетоклак, тъй като съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на венетоклак и да повиши риска от развитие на синдром на туморен разпад (вж. точка 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Свръхчувствителност

Повишено внимание е необходимо при предписване на Вориконазол Акорд на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също точка 4.8).

##### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с интравенозната форма не трябва да надвишава 6 месеца (вж. точка 5.3).

##### Сърдечно-съдови

Вориконазол се свързва с удължаване на QTc интервала. Има редки случаи на *torsades de pointes* при пациенти, приемащи вориконазол и имат рискови фактори, които може да са причина за тях, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и употреба на



лекарствени продукти. Вориконазол трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с потенциално проаритмични състояния като:

- Вродено или придобито удължаване на QTc интервала.
- Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност.
- Синусова брадикардия.
- Съществуващи симптоматични аритмии.
- Съпътстващ лекарствен продукт, за който е известно, че удължава QTc интервала. Електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия трябва да бъдат проследявани и при нужда коригирани преди започване и по време на лечение с вориконазол (вж. точка 4.2). При здрави доброволци е проведено проучване, изследващо ефекта върху QTc интервала на еднократни дози вориконазол до 4 пъти по-високи от обичайната дневна доза. При нито едно от изследваните лица не е бил регистриран интервал, надхвърлящ потенциално клинично-значимата граница от 500 msec (вж. точка 5.1).

#### Реакции, свързани с инфузията

По време на приложение на интравенозната форма на вориконазол са били наблюдавани реакции, свързани с инфузията - предимно зачервяване и гадене. В зависимост от тежестта на симптоматиката, трябва да се обсъди спиране на лечението (вж. точка 4.8).

#### Чернодробна токсичност

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

#### Проследяване на чернодробната функция

Пациентите, които получават Вориконазол Акорд, трябва да бъдат внимателно проследявани за чернодробна токсичност. Клиничното поведение трябва да включва лабораторна оценка на чернодробната функция (особено AST и ALT) при започване на лечението с Вориконазол Акорд и най-малко веднъж седмично през първия месец от лечението. Лечението трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност; обаче ако въз основа на оценката на съотношението полза/риск то бъде продължено (вж. точка 4.2), честотата на проследяване може да бъде намалена до веднъж месечно, ако няма изменения във функционалните чернодробни показатели.

Ако настъпи изразено повишаване на функционалните чернодробни показатели, Вориконазол Акорд трябва да се спре, освен ако медицинската преценка на съотношението полза/риск от лечението за пациента оправдава продължаване на прилагането.

Чернодробната функция трябва да се проследява както при деца, така и при възрастни.

#### Сериозни дерматологични нежелани реакции

##### • Фототоксичност

Освен това Вориконазол Акорд се свързва с фототоксичност, включително реакции като ефелиди, лентиги, актинична кератоза и псевдопорфирия. Препоръчва се всички пациенти, включително децата, да избягват излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с



Вориконазол Акорд да вземат мерки, като защитно облекло и слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF).

• Сквамозноклетъчен кожен карцином (СКК)

При пациенти, някои от които са съобщили за предходни фототоксични реакции, има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином (включително кожен СКК *in situ* или болест на Bowen). В случай на поява на фототоксични реакции, трябва да се постави на мултидисциплинарно обсъждане, да се обмисли прекратяване на приема на Вориконазол Акорд и прилагане на алтернативни противогъбични средства; пациентът да се консултира с дерматолог. При продължаване на приема на Вориконазол Акорд обаче, системно и редовно трябва да се извършва дерматологична оценка за ранно откриване и лечение на премалигнени лезии. Приемът на Вориконазол Акорд трябва да бъде прекратен, ако бъдат установени премалигнени кожни лезии или сквамозноклетъчен карцином (вж. Дългосрочна терапия по-долу в тази точка).

• Тежки кожни нежелани реакции

При употребата на вориконазол се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), като синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или фатални. При развитие на обрив пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, а при прогресиране на лезиите Вориконазол Акорд трябва да бъде спрян.

Събития, свързани с надбъбречните жлези

Получени са съобщения за обратими случаи на надбъбречна недостатъчност при пациенти, получаващи азоли, включително вориконазол. Съобщава се за надбъбречна недостатъчност при пациенти, получаващи азоли със или без съпътстващи кортикостероиди. При пациентите, получаващи азоли без кортикостероиди, надбъбречната недостатъчност е свързана с директно инхибиране на стероидогенезата от азоли. При пациентите, получаващи кортикостероиди, свързаното с вориконазол CYP3A4 инхибиране на техния метаболизъм може да доведе до кортикостероиден излишък и потискане на надбъбречната функция (вж. точка 4.5). Съобщава се също за синдром на Cushing със или без последваща надбъбречна недостатъчност при пациентите, получаващи вориконазол съпътстващо с кортикостероиди.

Пациентите, получаващи дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (включително инхалаторни кортикостероиди, като будезонит, и интраназални кортикостероиди), трябва да бъдат внимателно проследявани за дисфункция на надбъбречния кортекс както по време на, така и при прекратяване на лечение с вориконазол (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми на синдром на Cushing или надбъбречна недостатъчност.

Дългосрочна терапия

Продължителната експозиция (лечение или профилактика) с времетраене над 180 дни (6 месеца) изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск и по тази причина лекарите трябва да имат предвид необходимостта от ограничаване експозицията на Вориконазол Акорд (вж точки 4.2 и 5.1).

Има съобщения за сквамозноклетъчен карцином на кожата (СКК) (включително интраепителен СКК *in situ* или болест на Bowen) във връзка с дългосрочна терапия с Вориконазол Акорд.

При пациенти с трансплантации се съобщава за неинфекциозен периостит с повишени стойности на флуорид и алкална фосфатаза. Ако при пациента се появи костна болка и се установят рентгенологични находки, съответстващи на периостит, трябва да се обмисли прекратяване на Вориконазол Акорд след мултидисциплинарно обсъждане.

Зрителни нежелани реакции

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



### Бъбречни нежелани реакции

При тежко болни пациенти, провеждащи лечение с Вориконазол Акорд, е наблюдавана остра бъбречна недостатъчност. Пациентите, лекувани с вориконазол, обикновено са лекувани едновременно с нефротоксични лекарствени продукти и имат съпътстващи състояния, които могат да доведат до понижена бъбречна функция (вж. точка 4.8).

### Проследяване на бъбречната функция

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

### Проследяване на функцията на панкреаса

Пациенти, особено деца, с рискови фактори за остър панкреатит (напр., скорошна химиотерапия, трансплантация на хематопоеични стволови клетки [ТХСК]), трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечение с Вориконазол Акорд. В тази клинична ситуация може да се обмисли проследяване на серумната амилаза или липаза.

### Педиатрична популация

Безопасността и ефективността при педиатрични пациенти на възраст под две години не е установена (вж. точки 4.8 и 5.1). Вориконазол е показан за педиатрични пациенти на възраст две години или по-големи. В педиатричната популация е наблюдавана по-висока честота на повишаване на стойностите на чернодробните ензими (вж. точка 4.8). Чернодробната функция трябва да се проследява както при деца, така и при възрастни. Пероралната бионаличност може да бъде ограничена при педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години с малабсорбция и много ниско телесно тегло за възрастта. В този случай се препоръчва интравенозно приложение на вориконазол.

### Сериозни дерматологични нежелани реакции (включително СКК)

Честотата на фототоксичните реакции е по-висока в педиатричната популация. Тъй като се съобщава за еволюиране към СКК, при тази популация от пациенти се изискват строги мерки за фотозащита. При децата, които получат фотосъстаряващи увреждания, например бенки или ефелиди, се препоръчва избягване на излагането на слънце и наблюдение от дерматолог, дори и след прекратяване на лечението.

### Профилактика

В случай на свързаните с лечението нежелани събития (хепатотоксичност, тежки кожни реакции, включващи фототоксичност и СКК, тежки или продължителни зрителни нарушения и периостит), трябва да се обмисли спиране на вориконазола и употреба на алтернативни антимикотици.

### Фенитоин (субстрат на CYP2C9 и мощен индуктор на CYP450)

При едновременно приложение на фенитоин и вориконазол се препоръчва внимателно проследяване на фенитоиновите нива. Едновременната употреба на вориконазол и фенитоин трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава риска (вж. точка 4.5).

### Ефавиренц (индуктор на CYP450; инхибитор и субстрат на CYP3A4)

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

### Гласдегиб (CYP3A4 субстрат)

Очаква се едновременното приложение на вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегиб и да увеличи риска от удължаване на QTc (вж. точка 4.5). Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва често проследяване на ЕКГ.

### Инхибитори на тирозин киназа (CYP3A4 субстрат)

Очаква се едновременното приложение на вориконазол с инхибитори на тирозин киназа,





метаболизирани от CYP3A4, да повиши плазмените концентрации на инхибитора на тирозин киназа и риска от нежелани реакции. Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчват намаляване на дозата на инхибитора на тирозин киназа и внимателно клинично проследяване (вж. точка 4.5).

#### Рифабутин (мощтен индуктор на CYP450)

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

#### Ритонавир (мощтен индуктор на CYP450; инхибитор и субстрат на CYP3A4)

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

#### Еверолимус (субстрат на CYP3A4, субстрат на гликопротеин P)

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

#### Метадон (CYP3A4 субстрат)

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

#### Краткодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други краткодействащи опиати със сходна на алфентанил структура, които се метаболизират чрез CYP3A4 (напр. суфентанил), когато се прилагат едновременно с вориконазол (вж. точка 4.5). Тъй като полуживотът на алфентанил е 4-кратно удължен, когато алфентанил се прилага едновременно с вориконазол, и при публикувано независимо проучване едновременното прилагане на вориконазол с фентанил води до увеличаване на средните стойности на AUC<sub>0-∞</sub> на фентанил, може да е необходимо често проследяване за свързаните с опиати нежелани реакции (включително по-дълго респираторно проследяване).

#### Дълго действащи опиати (субстрати на CYP3A4)

Трябва да се обмисли понижаване на дозата на дозата на оксикодон и други дългодействащи опиати, метаболизирани от CYP3A4 (напр. хидрокодон) при едновременното им приложение с вориконазол. Може да се наложи често проследяване за свързаните с опиати нежелани реакции (вж. точка 4.5).

#### Флуконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор)

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

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Вориконазол се метаболизира от и инхибира активността на цитохром P450 изоензимите CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4. Инхибитори или индуктори на тези изоензими могат съответно



да повишат или понижат плазмените концентрации на вориконазол и има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на субстанции, метаболизирани от тези CYP450 изоензими, по-конкретно за вещества, метаболизирани чрез CYP3A4, тъй като вориконазол е силен CYP3A4 инхибитор, въпреки че увеличаването на AUC е зависимо от субстрата (вж. таблицата по-долу).

Освен ако не е указано друго, проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени при здрави възрастни индивиди от мъжки пол, използват многократно приложение на вориконазол перорално в доза 200 mg два пъти дневно до достигане на стационарно състояние. Тези резултати са релевантни и към други популации и пътища на въвеждане.

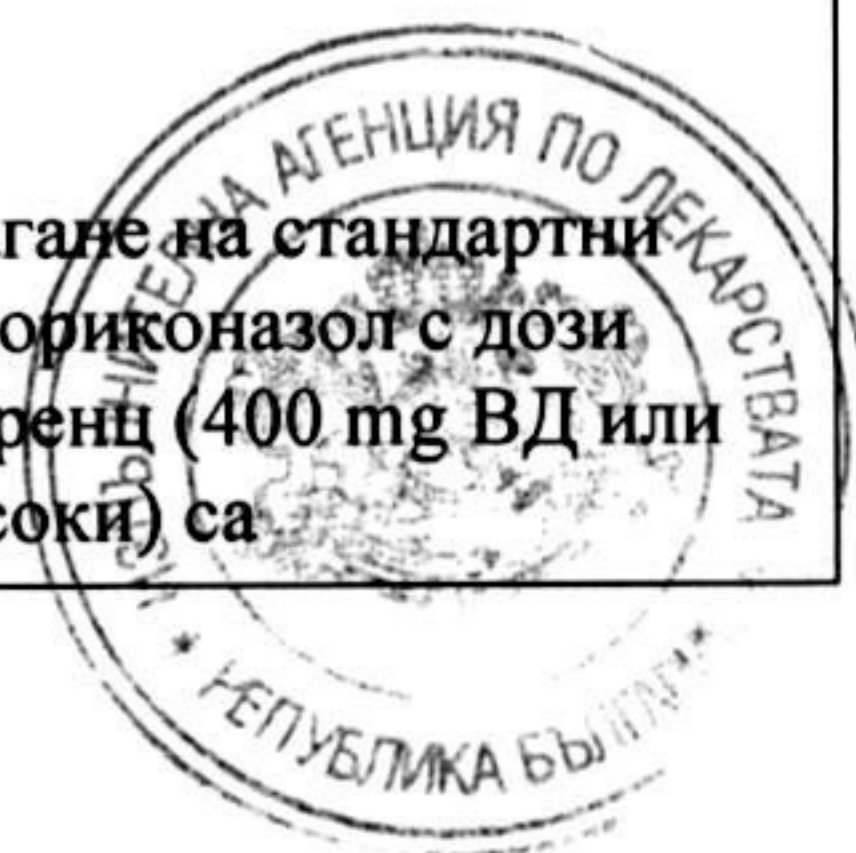
Вориконазол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи съпътстваща терапия, за която е известно, че удължава QTc интервала. Едновременно прилагане е противопоказано и в случаите, когато вориконазол може да повиши плазмените концентрации на субстанции, които се метаболлизират от CYP3A4 изоензими (определени антихистамини, хинидин, цизаприд, пимозид и ивабрадин) (вж. по-долу и точка 4.3).

#### Таблица с взаимодействия

Взаимодействията между вориконазол и други лекарствени продукти са изброени в таблицата по-долу (веднъж дневно като „ВД“, два пъти дневно като „ДД“, три пъти дневно като „ТД“ и неопределено като „НО“). Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър е базирана на 90% доверителен интервал на геометричното средно отношение в рамките на ( $\leftrightarrow$ ), под ( $\downarrow$ ) или над ( $\uparrow$ ) границите от 80-125%. Звездата (\*) показва двустранно взаимодействие. AUC<sub>τ</sub>, AUC<sub>t</sub> и AUC<sub>0-∞</sub> представляват площта под кривата в един дозов интервал от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

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

Лекарствен продукт [Механизъм на взаимодействие]	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за съвместно прилагане
Астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин и ивабрадин [CYP3A4 субстрати]	Въпреки, че не са проучени, повишените плазмени концентрации на тези лекарствени продукти могат да доведат до удължаване на QTc интервала и в редки случаи на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Карбамазепин и барбитурати с продължително действие (напр. фенobarбитал, мефобарбитал) [мощни CYP450 индуктори]	Въпреки, че не са проучени, карбамазепин и барбитуратите с продължително действие е възможно значимо да понижат плазмената концентрация на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Ефавиренц (ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Ефавиренц 400 mg ВД, прилаган едновременно с вориконазол 200 mg два пъти дневно*	Ефавиренц C <sub>max</sub> ↑ 38% Ефавиренц AUC <sub>τ</sub> ↑ 44% Вориконазол C <sub>max</sub> ↓ 61% Вориконазол AUC <sub>τ</sub> ↓ 77%	Прилагане на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц (400 mg ВД или по-високи) са



<p>Ефавиренц 300 mg ВД, прилаган едновременно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>В сравнение с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц <math>C_{max}</math> ↔ Ефавиренц AUC<sub>τ</sub> ↑ 17%</p> <p>В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол <math>C_{max}</math> ↑ 23% Вориконазол AUC<sub>τ</sub> ↓ 7%</p>	<p><b>противопоказани</b>(вж. точка 4.3).</p> <p>Вориконазол може да бъде прилаган съвместно с ефавиренц, ако поддържащата доза вориконазол е повишена до 400 mg ДД и дозата на ефавиренц е понижена до 300 mg ВД. Когато лечението с вориконазол бъде спряно, трябва да се възстанови първоначалната доза на ефавиренц (вж. точка 4.2 и 4.4).</p>
<p>Ергоалкалоиди (напр., ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, е вероятно вориконазол да повиши плазмените концентрации на ерго-алкалоидите и да доведе до ерготизъм.</p>	<p><b>Противопоказано</b> (вж. точка 4.3)</p>
<p>Луразидон [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на луразидон.</p>	<p><b>Противопоказано</b> (вж. точка 4.3)</p>
<p>Налоксегол [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на налоксегол.</p>	<p><b>Противопоказано</b> (вж. точка 4.3)</p>
<p>Рифабутин [моцнен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 350 mg ДД)*</p> <p>300 mg ВД (приложени съвместно с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Вориконазол <math>C_{max}</math> ↓ 69% Вориконазол AUC<sub>τ</sub> ↓ 78%</p> <p>Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол <math>C_{max}</math> ↓ 4% Вориконазол AUC<sub>τ</sub> ↓ 32%</p> <p>Рифабутин <math>C_{max}</math> ↑ 195% Рифабутин AUC<sub>τ</sub> ↑ 331%</p> <p>Сравнен с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол <math>C_{max}</math> ↑ 104% Вориконазол AUC<sub>τ</sub> ↑ 87%</p>	<p>Съвместно прилагане на вориконазол и рифабутин трябва да се избягва, освен ако ползата не превишава риска. Поддържащата доза на вориконазол може да бъде повишена до 5 mg/kg интравенозно ДД или от 200 mg до 350 mg перорално ДД (100 mg до 200 mg перорално ДД при пациенти с тегло по-малко от 40 kg) (вж. точка 4.2).</p> <p>Препоръчна се внимателното проследяване на пълната кръвна картина и нежеланите реакции към рифабутин (напр. увеит) при едновременно прилагане на рифабутин с вориконазол.</p>
<p>Рифампицин (600 mg ВД) [моцнен CYP450 индуктор]</p>	<p>Вориконазол <math>C_{max}</math> ↓ 93% Вориконазол AUC<sub>τ</sub> ↓ 96%</p>	<p><b>Противопоказано</b> (вж. точка 4.3)</p>



<p>Ритонавир (протеазен инхибитор) [моцеш СУР450 индуктор; СУР3А4 инхибитор и субстрат]</p> <p>Висока доза (400 mg ДД)</p> <p>Ниска доза (100 mg ДД)*</p>	<p>Ритонавир <math>C_{max}</math> и <math>AUC_{0-\infty}</math> ↔ Вориконазол <math>C_{max}</math> ↓ 66% Вориконазол <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 82%</p> <p>Ритонавир <math>C_{max}</math> ↓ 25% Ритонавир <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 13% Вориконазол <math>C_{max}</math> ↓ 24% Вориконазол <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 39%</p>	<p>Едновременно приложение на вориконазол и високи дози ритонавир (400 mg и повече ДД) е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).</p> <p>Едновременно приложение на вориконазол и ритонавир в ниски дози (100 mg ДД) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск при пациента не оправдава употребата на вориконазол.</p>
<p>Жълт кантарион [СУР450 индуктор; индуктор на Р-gp] 300 mg ТД (прилагани съвместно с 400 mg единична доза вориконазол)</p>	<p>В независимо публикувано проучване, Вориконазол <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59%</p>	<p><b>Противопоказано</b> (вж. точка 4.3)</p>
<p>Толваптан [СУР3А субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на толваптан.</p>	<p><b>Противопоказано</b> (вж. точка 4.3)</p>
<p>Венетоклак [СУР3А субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значимо да повиши плазмените концентрации на венетоклак.</p>	<p>Едновременното приложение на вориконазол е <b>противопоказано</b> в началото и по време на фазата на титриране на дозата венетоклак (вж. точка 4.3). Необходимо е намаляване на дозата венетоклак, както е указано в продуктова информация, по време на приложение на установената дневна доза; препоръчва се внимателно наблюдение за признаци на токсичност.</p>
<p>Флуконазол (200 mg ВД) [СУР2С9, СУР2С19 и СУР3А4 инхибитор]</p>	<p>Вориконазол <math>C_{max}</math> ↑ 57% Вориконазол <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 79% Флуконазол <math>C_{max}</math> НО Флуконазол <math>AUC_{0-\infty}</math> НО</p>	<p>Понижаване на дозата и/или честотата на вориконазол и флуконазол, което би елиминирало този ефект не е установено. Препоръчително е проследяване за вориконазол-свързани нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.</p>

<p>Фенитоин [CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор]</p> <p>300 mg ВД</p> <p>300 mg ВД (едновременно прилагане с вориконазол 400 mg ДД)*</p>	<p>Вориконазол <math>C_{max}</math> ↓ 49% Вориконазол AUC<sub>τ</sub> ↓ 69%</p> <p>Фенитоин <math>C_{max}</math> ↑ 67% Фенитоин AUC<sub>τ</sub> ↑ 81%</p> <p>Сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол <math>C_{max}</math> ↑ 34% Вориконазол AUC<sub>τ</sub> ↑ 39%</p>	<p>Едновременно прилагане на вориконазол и фенитоин трябва да се избягва, освен ако ползата не превишава риска. Препоръчва се внимателно проследяване на плазмените концентрации на фенитоин.</p> <p>Фенитоин може да се прилага едновременно с вориконазол, ако поддържащата доза на вориконазол се повиши до 5 mg/kg интравенозно ДД или от 200 mg до 400 mg перорално ДД (100 mg до 200 mg перорално ДД при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.2).</p>
<p>Летермовир [CYP2C9 и CYP2C19 индуктор]</p>	<p>Вориконазол <math>C_{max}</math> ↓ 39% Вориконазол AUC<sub>0-12</sub> ↓ 44% Вориконазол <math>C_{12}</math> ↓ 51%</p>	<p>Ако едновременно прилагане на вориконазол с летермовир не може да се избегне, проследявайте за загуба на ефикасността на вориконазол</p>
<p>Гласдегиб [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегиб и да увеличи риска от удължаване на QTc.</p>	<p>Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва често проследяване на ЕКГ (вж. точка 4.4)</p>
<p>Инхибитори на тирозин киназа (напр. акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) [CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на инхибитори на тирозин киназа, които се метаболизират от CYP3A4.</p>	<p>Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва намаляване на дозата на инхибитора на тирозин киназа (вж. точка 4.</p>
<p>Антикоагуланти</p> <p>Варфарин (30 mg единична доза, прилагана едновременно с 300 mg ДД вориконазол) [CYP2C9 субстрат]</p> <p>Други перорални кумарини (напр., фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]</p>	<p>Максималното повишаване на протромбиновото време е било приблизително двукратно.</p> <p>Въпреки че не е проучено, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да предизвика удължаване на протромбиновото време.</p>	<p>Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи антикоагулационни тестове като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира съответно.</p>
<p>Ивакафтор [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучено, има вероятност вориконазол да повиши плазмените</p>	<p>Препоръчва се намаляване на дозата ивакафтор.</p>



	концентрации на ивакафтор с риск от увеличаване на нежеланите реакции.	
<p>Бензодиазепини [CYP3A4 субстрати] Мидазолам (0,05 mg/kg i.v. единична доза)</p> <p>Мидазолам (7,5 mg перорално единична доза)</p> <p>Други бензодиазепини (напр. триазолам, алпразолам)</p>	<p>В независимо публикувано проучване, Мидазолам AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 3,7 пъти</p> <p>В независимо публикувано проучване, Мидазолам C<sub>max</sub> ↑ 3,8 пъти Мидазолам AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 10,3 пъти</p> <p>Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на други бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4 и водят до удължаване на седативния ефект.</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на бензодиазепините.</p>
<p>Имуносупресори [CYP3A4 субстрати]</p> <p>Сиролимус (2 mg единична доза)</p> <p>Еверолимус [също PgP субстрат]</p> <p>Циклоспорин (при стабилни реципиенти с бъбречна трансплантация, получаващи продължителна циклоспоринова терапия)</p>	<p>В независимо публикувано проучване Сиролимус C<sub>max</sub> ↑ 6,6-пъти Сиролимус AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 11 пъти</p> <p>Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол значително да повиши плазмените концентрации на еверолимус</p> <p>Циклоспорин C<sub>max</sub> ↑ 13% Циклоспорин AUC<sub>τ</sub> ↑ 70%</p>	<p>Съвместно прилагане на вориконазол и сиролимус е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).</p> <p>Едновременното приложение на вориконазол и еверолимус не е препоръчително, тъй като се очаква вориконазол да повиши значително концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).</p> <p>При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага циклоспорин, се препоръчва дозата на циклоспорин да се намали наполовина и внимателно да се проследяват нивата на циклоспорин. Повишените нива на циклоспорин са свързани с нефротоксичност. <u>При прекратяване на приема на вориконазол, нивата на циклоспорин трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши, колкото е необходимо.</u></p>

<p>Такролимус (0,1 mg/kg единична доза)</p>	<p>Такролимус <math>C_{max}</math> ↑ 117% Такролимус <math>AUC_t</math> ↑ 221%</p>	<p>При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага такролимус, се препоръчва дозата на такролимус да се намали до една трета от първоначалната доза и нивата на такролимус внимателно да се проследяват. Повишените стойности на такролимус се свързват с нефротоксичност. <u>При прекратяване на приема на вориконазол, нивата на такролимус трябва да се проследяват внимателно и дозата да се повиши, колкото е необходимо.</u></p>
<p>Опиати с продължително действие [CYP3A4 субстрати]  Оксикодон (10 mg единична доза)</p>	<p>В независимо публикувано проучване Оксикодон <math>C_{max}</math> ↑ 1,7 пъти Оксикодон <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-пъти</p>	<p>Трябва да се обмисли намаляване на дозата на оксикодон и други дългодействащи опии, метаболитизиращи чрез CYP3A4 (напр., хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на опий-свързаните нежелани реакции.</p>
<p>Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>R-метадон (активен) <math>C_{max}</math> ↑ 31% R-метадон (активен) <math>AUC_t</math> ↑ 47% S-метадон <math>C_{max}</math> ↑ 65% S- метадон <math>AUC_t</math> ↑ 103%</p>	<p>Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с метадон, включително удължаване на QT интервала. Може да е необходимо намаляване на дозата на метадон.</p>
<p>Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) [CYP2C9 субстрати]  Ибупрофен (400 mg единична доза)  Диклофенак (50 mg единична доза)</p>	<p>S-ибупрофен <math>C_{max}</math> ↑ 20% S-ибупрофен <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 100%  Диклофенак <math>C_{max}</math> ↑ 114% Диклофенак <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 78%</p>	<p>Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.</p>
<p>Омепразол (40 mg ВД)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Омепразол <math>C_{max}</math> ↑ 116% Омепразол <math>AUC_t</math> ↑ 280% Вориконазол <math>C_{max}</math> ↑ 15% Вориконазол <math>AUC_t</math> ↑ 41%  Други инхибитори на протонната помпа, които са</p>	<p>Не се препоръчва корекция на дозата на вориконазол.</p>

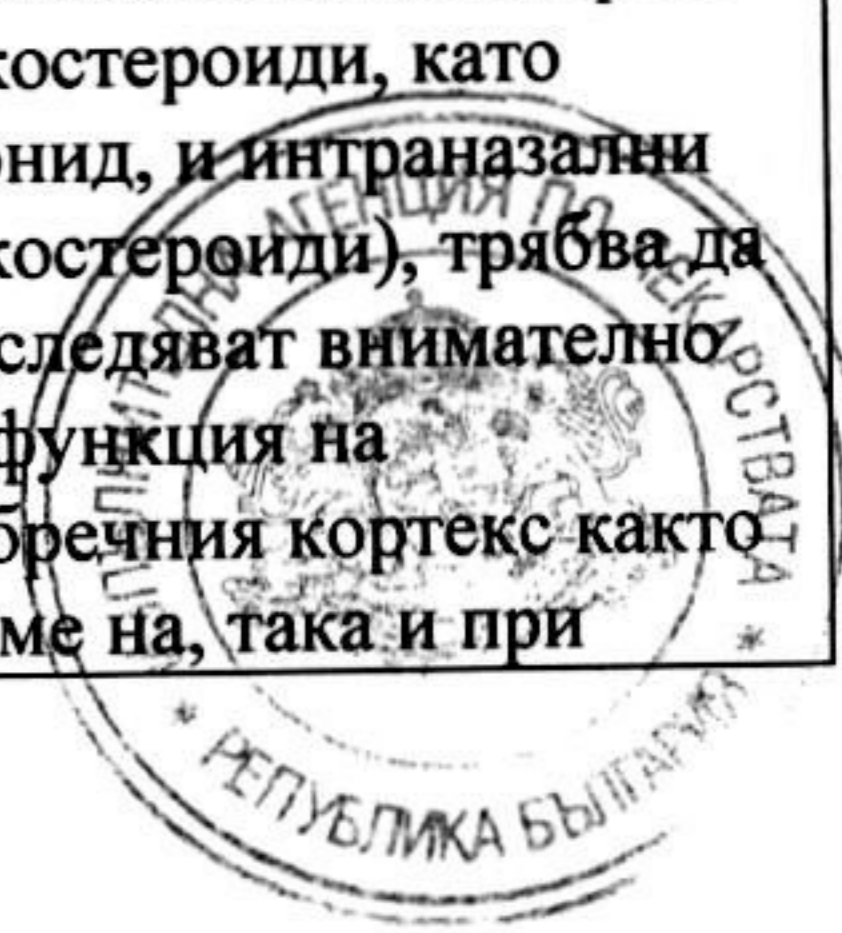


	СУР2С19 субстрати могат също да бъдат инхибирани от вориконазол и това може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.	При започване на лечение с вориконазол при пациенти, които вече приемт омепразол в дози 40 mg или повече, се препоръчва дозата на омепразол да бъде намалена наполовина.
Перорални контрацептиви* [СУР3А4 субстрат; СУР2С19 инхибитор] Норетистерон/ етинилестрадиол (1 mg/0,035 mg ВД)	Етинилестрадиол $C_{max}$ ↑ 36% Етинилестрадиол $AUC_{0-\infty}$ ↑ 61% Норетистерон $C_{max}$ ↑ 15% Норетистерон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 53% Вориконазол $C_{max}$ ↑ 14% Вориконазол $AUC_{0-\infty}$ ↑ 46%	Препоръчва се проследяване за нежелани лекарствени реакции, свързани с пероралните контрацептиви, в допълнение към тези на вориконазол.
Опиати с краткосрочно действие [СУР3А4 субстрати]  Алфентанил (20 µg/kg единична доза, прилагана едновременно с налоксон)  Фентанил (5 µg/kg единична доза)	В независимо публикувано проучване Алфентанил $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 пъти  В независимо публикувано проучване Фентанил $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 пъти	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други бързодействащи опиоиди, подобни по структура на алфентанил и метаболизирани от СУР3А4 (напр., сулфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други опоид-свързани нежелани реакции.
Статини (напр., ловастатин) [СУР3А4 субстрати]	Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на статините, които се метаболизират от СУР3А4 и може да доведе до рабдомиолиза.	Ако съпътстващото приложение на вориконазол със статини, които се метаболизират от СУР3А4, не може да се избегне, трябва да се обмисли понижаване на дозата на статините.
Сулфанилурейни продукти (напр., толбутамид, глипизид, глибурид) [СУР2С9 субстрати]	Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на сулфанилурейните продукти и причинява хипогликемия.	Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфанилурейните лекарствени продукти.
Винка алкалоиди (напр., винкристин и винбластин) [СУР3А4 субстрати]	Въпреки, че не е проучено, вероятно вориконазол повишава плазмените концентрации на винка алкалоидите и да води до невротоксичност.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на винка алкалоидите.
Други НIV протеазни инхибитори (напр., саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [СУР3А4 субстрати и инхибитори]	Не е проучено клинично. <i>In vitro</i> проучванията показват, че вориконазол може да инхибира метаболизма на НIV протеазните инхибитори и метаболизма на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от НIV протеазните инхибитори.	Може да се наложи внимателно проследяване за всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и да е необходимо адаптиране на дозата.





Други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs) (напр. делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не са проучени клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от NNRTIs и вориконазол може да инхибира метаболизма на NNRTIs. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от NNRTIs.	Може да се наложи внимателно проследяване за всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и може да е необходима корекция на дозата.
Третиноин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, вориконазол може да повиши концентрациите на третиноин и да увеличи риска от нежелани реакции (псевдотумор церебри, хиперкалциемия).	Препоръчва се коригиране на дозата третиноин по време на лечението с вориконазол и след неговото прекратяване.
Циметидин (400 mg ДД) [неспецифичен CYP450 инхибитор, повишаващ стомашното рН]	Вориконазол $C_{max}$ ↑ 18% Вориконазол AUC <sub>τ</sub> ↑ 23%	Няма корекции на дозата
Дигоксин (0,25 mg ВД) [субстрат на P-gp]	Дигоксин $C_{max}$ ↔ Дигоксин AUC <sub>τ</sub> ↔	Няма корекции на дозата
Индинавир (800 mg ТД) [CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Индинавир $C_{max}$ ↔ Индинавир AUC <sub>τ</sub> ↔ Вориконазол $C_{max}$ ↔ Вориконазол AUC <sub>τ</sub> ↔	Няма корекции на дозата
Макролидни антибиотици  Еритромицин (1 g ДД) [CYP3A4 инхибитор]  Азитромицин (500 mg ВД)	Вориконазол $C_{max}$ and AUC <sub>τ</sub> ↔  Вориконазол $C_{max}$ and AUC <sub>τ</sub> ↔  Ефектът на вориконазол, както върху еритромицин, така и върху азитромицин не е известен.	Няма корекции на дозата
Микофенолова киселина (1 g единична доза) [субстрат на UDP глюкоронил трансфераза]	Микофенолова киселина $C_{max}$ ↔ Микофенолова киселина AUC <sub>τ</sub> ↔	Няма корекции на дозата
Кортикостероиди Преднизолон (60 mg единична доза) [CYP3A4 субстрат]	Преднизолон $C_{max}$ ↑ 11% Преднизолон AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34%	Няма корекции на дозата  Пациентите, получаващи дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (включително инхалаторни кортикостероиди, като будезонид, и интраназални кортикостероиди), трябва да се проследяват внимателно за дисфункция на надбъбречния кортекс както по време на, така и при



		прекратяване на лечението с вориконазол (вж. точка 4.4).
Ранитидин (150 mg ДД) [повишава стомашното рН]	Вориконазол C <sub>max</sub> и AUC <sub>τ</sub> ↔	Няма корекции на дозата
Флуклоксацилин [СУР450 индуктор]	Докладвани са значителни понижения в плазмените концентрации на вориконазол.	Мониторинг на потенциалната загуба на ефективност на вориконазол (напр. чрез терапевтично лекарствено мониториране) ако едновременно приложение на вориконазол и флуклоксацилин; може да се наложи повишаване на дозата на вориконазол

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на вориконазол при бременни жени.

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

Вориконазол Акорд не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако ползата при майката категорично надвишава потенциалния риск за плода.

##### Жени с детероден потенциал

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

##### Кърмене

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

##### Фертилитет

В проучване при животни не е установено увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на вориконазол при възрастни се основава на интегрирана база данни за безопасност при повече от 2 000 лица (включително 1 603 възрастни пациенти в терапевтични проучвания и допълнително още 270 възрастни в профилактични изпитвания. Те представляват хетерогенна популация, включително пациенти с малигнени хематологични заболявания,



инфектирани с HIV пациенти с езофагеална кандидоза или рефрактерни микотични инфекции, не-неутропенични пациенти с кандидемия или аспергилоза и здрави доброволци.

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

Тежестта на нежеланите реакции като цяло е била лека до умерена. При анализа на данните за безопасност не са установени клинично значими различия, свързани с възрастта, расата или пола.

#### Таблично представяне на нежеланите реакции

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

Честотата е представена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при лица, получаващи вориконазол:

Системо-органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		синусит	псевдомембранозен колит		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)					сквамозно-клетъчен карцином* (включително интраепителен СКК in situ или болест на Bowen)
Нарушения на кръвта и лимфната система		агранулоцитоза <sup>1</sup> , панцитопения, тромбоцитопения <sup>2</sup> , левкопения, анемия	костномозъчна недостатъчност, лимфаденопатия, еозинофилия	дисеминирана вътресъдова коагулация	
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност	анафилактоидна реакция	
Нарушения на ендокринната система			адренална недостатъчност, хипотиреоидизъм	хипертиреозидизъм	



Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на метаболизма и храненето	периферен оток	хипогликемия, хипокалиемия, хипонатриемия			
Психични нарушения		депресия, халюцинации, тревожност, безсъние, възбуда, състояние на обърканост			
Нарушения на нервната система	главоболие	конвулсии, синкоп, тремор, хипертония <sup>3</sup> , парестезии, сомнолентност, замаяност	мозъчен оток, енцефалопатия <sup>4</sup> , екстрапирамидно нарушение <sup>5</sup> , периферна невропатия, атаксия, хипоестезия, дисгеузия	чернодробна енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, нистагъм	
Нарушения на очите	зрително увреждане <sup>6</sup>	кръвоизлив в ретината	нарушение на зрителния нерв <sup>7</sup> , папиларен едем <sup>8</sup> , окуловирусна криза, диплопия, склерит, блефарит	атрофия на зрителния нерв, мътнини на роговицата	
Нарушения на ухото и лабиринта			намаление на слуха, вертиго, шум в ушите		
Сърдечни нарушения		надкамерна аритмия, тахикардия, брадикардия	камерно мъждене, камерни екстрасистоли, камерна тахикардия, удължен QT-интервал в електрокардио- грамата, надкамерна тахикардия	<i>torsades de pointes</i> , пълен атриовентри- куларен блок, бедрен блок, нодален ритъм	
Съдови нарушения		хипотония, флебит	тромбофлебит, лимфангит		
Респиратор- ни, гръдни и медиастин- ални нарушения	респиратор- ен дистрес <sup>9</sup>	остър респираторен дистрес-синдром, белодробен оток			



Системо- органичен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Стомашно- чревни нарушения	диария, повръщане, абдоминал- на болка, гадене	хейлит, диспепсия, констипация, гингивит	перитонит, панкреатит, оток на езика, дуоденит, гастроентерит, глотит		
Хепатобили- арни нарушения	абнормни чернодробни функционал- ни тестове	жълтеница, холестатична жълтеница, хепатит <sup>10</sup>	чернодробна недостатъчност, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	ексфолиативен дерматит, алопеция, макулопапулозен обрив, пруритус, еритем	синдром на Stevens- Johnson <sup>8</sup> , фототоксичност, пурпура, уртикария, алергичен дерматит, папулозен обрив, макулозен обрив, екзема	токсична епидермална некролиза <sup>8</sup> , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) <sup>8</sup> , ангиоедем, актинична кератоза*, псевдопорфи- рия, еритема мултиформе, псориазис, фиксиран лекарствен обрив	кожен лупус еритематодес*, ефелиди*, лентиго*
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител- ната тъкан		болка в гърба	артрит		периостит*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		остра бъбречна недостатъчност, хематурия	бъбречна тубулна некроза, протеинурия, нефрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия	гърдна болка, оток на лицето <sup>11</sup> , астения, студени тръпки	реакция на мястото на инфузията, грипоподобно заболяване		
Изследвания		повишен креатинин в кръвта	повишена урея в кръвта, повишен холестерол в кръвта		

\*НЛР, установени в постмаркетинговия период

<sup>1</sup> Включва фебрилна неутропения и неутропения.



- <sup>2</sup> Включва имунна тромбоцитопенична пурпура.
- <sup>3</sup> Включва вратна ригидност и тетания.
- <sup>4</sup> Включва хипоксично-исхемична енцефалопатия и метаболитна енцефалопатия.
- <sup>5</sup> Включва акатизия и паркинсонизъм.
- <sup>6</sup> Вж. параграф „Зрителни увреждания” в точка 4.8.
- <sup>7</sup> Продължителен неврит на оптичния нерв се съобщава в постмаркетинговия период. Вж. точка 4.4.
- <sup>8</sup> Вж. точка 4.4.
- <sup>9</sup> Включва диспнея и диспнея при физическо усилие.
- <sup>10</sup> Включва лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане, токсичен хепатит, хепатоцелуларно увреждане и хепатотоксичност.
- <sup>11</sup> Включва периорбитален оток, оток на устните и оток на устата.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Зрителни увреждания*

В условията на клинични изпитвания зрителните увреждания (включва замъглено зрение, фотофобия, хлоропсия, хроматопсия, цветна слепота, цианопсия, зрително нарушение, виждане на ореоли около светлинни източници, нощна слепота, осцилопсия, фотопсия, сцинтилиращ скотом, намалена зрителна острота, ярко виждане, дефект в зрителното поле, мътнини в стъкловидното тяло и ксантопсия) при вориконазол са много чести. Тези зрителни увреждания са били преходни и напълно обратими, като мнозинството от тях са преминавали спонтанно в рамките на 60 минути и не са били наблюдавани клинично значими дълготрайни зрителни ефекти. Има данни за отслабване на тези ефекти при многократно приложение на вориконазол. Зрителните увреждания по принцип са били леки, рядко са водили до прекратяване на лечението и не са били свързани с дълготрайни последствия. Зрителните увреждания вероятно са свързани с по-високи плазмени концентрации и/или дози.

Механизмът на действие е неизвестен, въпреки че мястото на действието е най-вероятно в ретината. В проучване при здрави доброволци, изследващо влиянието на вориконазол върху функцията на ретината, вориконазол е предизвикал намаление на амплитудата на вълните на ретинограмата (ERG). ERG измерва електричния потенциал в ретината. ERG промените не са прогресирали в рамките на 29-дневно лечение и са били напълно обратими след спиране на вориконазол.

Има постмаркетингови съобщения за продължителни зрителни нежелани събития (вж. точка 4.4).

#### *Дерматологични реакции*

Дерматологичните реакции са били много чести при пациенти, лекувани с вориконазол в клинични проучвания, но тези пациенти са имали сериозни подлежащи заболявания и са получавали множество съпътстващи лекарствени продукти. Мнозинството от обривите са били леки до умерени по тежест. Пациентите са развивали тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) (нечесто), токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко) и *erythema multiforme* (рядко) по време на лечение с вориконазол (вж. точка 4.4).

Ако пациент развие обрив, той трябва да бъде внимателно проследяван и употребата на Вориконазол Акорд трябва да се прекрати, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност, като ефелиди, лентиго и актинична кератоза, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4).

Съобщава се за сквамозноклетъчен кожен карцином (включително интраепителен СКК *in situ* или болест на Bowen) при пациенти, лекувани с Вориконазол Акорд за дълги периоди от време; механизмът не е установен (вж. точка 4.4).

#### *Изследвания на чернодробната функция*

Общата честота на повишаване на трансаминазите >3 × ГН (което не е задължително да



представлява нежелано събитие) в клиничната програма на вориконазол е 18,0% (319/1 768) при възрастни и 25,8% (73/283) при педиатрични участници, които са получавали вориконазол сборно при терапевтична и профилактична употреба. Отклоненията в изследванията на показателите за чернодробната функция могат да се дължат на по-високи плазмени концентрации и/или дози. Повечето от отклоненията в чернодробните функционални показатели отзвучават по време на лечението или без адаптиране на дозата или след адаптиране на дозата, включително и прекратяване на лечението.

При пациенти с други сериозни подлежащи състояния употребата на вориконазол със случаи на сериозна чернодробна токсичност. Това включва случаи на жълр чернодробна недостатъчност, водеща до смърт (вж. точка 4.4).

#### *Реакции, свързани с инфузията*

По време на инфузия на интравенозната форма на вориконазол при здрави и наблюдавани реакции от анафилактичен тип, включително зачервяване, повишено изпотяване, тахикардия, стягане в гърдите, задух, отпадналост, гадене, сърбеж и обрив. Симптомите се появяват веднага след започване на инфузията (вж. точка 4.4).

#### *Профилактика*

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

#### Педиатрична популация

Безопасността на вориконазол е изследвана при 288 деца на възраст от 2 до < 12 години (169) и от 12 до <18 години (119), които са получавали вориконазол за профилактика (183) и за терапевтична употреба (105) в клинични изпитвания. Безопасността на вориконазол е изследвана също при допълнителен брой от 158 педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години в програми за милосърдна употреба. Като цяло профилът на безопасност на вориконазол при педиатричната популация е бил сходен с този при възрастни. Наблюдавана е обаче тенденция към по-висока честота на повишаване на чернодробните ензими, съобщавани като нежелани събития в клиничните изпитвания, при педиатрични пациенти в сравнение с възрастните (14,2% повишени трансаминази при педиатрични пациенти в сравнение с 5,3% при възрастни). Постмаркетинговите данни предполагат, че може да има повече прояви на кожни реакции (особено еритем) при педиатричната популация в сравнение с при възрастни. При 22 пациента на възраст под 2 години, които са получавали вориконазол в програми за милосърдна употреба (*compassionate use programs*), са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции (за които връзка с вориконазол не може да бъде изключена): реакция на фоточувствителност (1), аритмия (1), панкреатит (1), повишен билирубин в кръвта (1), повишени чернодробни ензими (1), обрив (1) и папилоедем (1). Има постмаркетингови съобщения за панкреатит при педиатрични пациенти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата**, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

В клинични проучвания е имало 3 случая на случайно предозиране. Всичките са настъпили при



педиатрични пациенти, които са получили до пет пъти по-голяма от препоръчаната интравенозна доза вориконазол. Съобщава се за единична реакция на фотофобия с продължителност 10 минути.

Няма известен антидот на вориконазол.

Вориконазол се хемодиализира с клирънс 121 ml/min. Интравенозно приложеният вехикулум хидроксипропилбетадекс се хемодиализира с клирънс от  $37,5 \pm 24$  ml/min. В случай на предозиране, хемодиализата може да помогне за отстраняване на вориконазол и на хидроксипропилбетадекс от организма.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системно приложение – триазолови и тетразолови производни; АТС код: J02AC03

#### Механизъм на действие

Вориконазол е триазолово антимикотично средство. Първичният механизъм на действие на вориконазол е инхибиране на гъбичното цитохром Р-450 медирано 14 алфа-ланостерол деметилиране, основна стъпка в биосинтеза на ергостерол на гъбичките. Кумулирането на 14 алфа-метилстероли корелира с последващата загуба на ергостерол в гъбичната клетъчна мембрана и може да бъде отговорно за антимикотичната активност на вориконазол. Установено е, че вориконазол е по-селективен към гъбичните цитохром Р-450 ензими, отколкото към различни цитохром Р-450 ензимни системи при бозайниците.

#### Фармакокинетични-фармакодинамични взаимодействия

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

Анализите на фармакокинетичните-фармакодинамични данни от клинични проучвания разкриват положителна зависимост между плазмените концентрации на вориконазол и настъпилите отклонения в чернодробните функционални проби и зрителни нарушения. Адаптирането на дозата не е изследвано при проучванията за профилактична употреба.

#### Клинична ефикасност и безопасност

*In vitro* вориконазол показва широк спектър на противогъбична активност с противогъбично действие към *Candida spp.* (включително флуконазол резистентните *C. krusei* и резистентните шамове на *C. glabrata* и *C. albicans*) и фунгицидната активност към всички изследвани *Aspergillus spp.* В допълнение вориконазол показва *in vitro* фунгицидна активност към развиващи се гъбични патогени, включително такива като *Scedosporium* или *Fusarium*, които имат ограничена чувствителност към съществуващите противогъбични агенти.

Клинична ефикасност, дефинирана като частичен или пълен отговор, е установена при *Aspergillus spp.*, включително *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida spp.*, включително *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* и ограничен брой *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* и *C. guilliermondii*, *Scedosporium spp.*, включително *S. apiospermum*, *S. prolificans* и *Fusarium spp.*





Други лекувани микотични инфекции (често или с частичен, или с пълен отговор) включват изолирани случаи на инфекция с *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, включително *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichosporon spp.*, включително *T. beigelii*.

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

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

#### Гранични стойности

Проби за гъбични култури и други специфични лабораторни изследвания (серологични, хистопатологични) трябва да бъдат взети преди започване на лечението с цел изолиране и идентифициране на причинителите. Лечението може да бъде започнато преди получаване на резултатите от културите и другите лабораторни изследвания, но след получаване на тези резултати лечението на инфекцията трябва да бъде адаптирано по съответния начин.

Видовете, които най-често причиняват инфекции при хора са: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, като при всички вориконазол обикновено показва минимална инхибираща концентрация (МИК) по-ниска от 1 mg/l.

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

#### Гранични стойности на EUCAST

Видове <i>Candida</i> и <i>Aspergillus</i>	Гранична стойност на минималната инхибираща концентрация МИК (mg/l)	
	≤ S (Чувствителен)	> R (Резистентен)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Недостатъчно доказателства (IE)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	IE	IE
Несвързани с вида гранични стойности за <i>Candida</i> <sup>3</sup>	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>



Несвързани с вида гранични стойности <sup>6</sup>	IE	IE
<p><sup>1</sup> Щамове със стойности на МИК над граничната стойност за чувствителен/междинен (S/I) са редки или все още липсват съобщения. Тестовете за идентичност и чувствителност към противогъбични средства на такива изолати трябва да бъдат повторени и ако резултатите се потвърдят, изолатите трябва да се изпратят на референтна лаборатория. До получаване на доказателства относно клиничния отговор за потвърдени изолати с МИК над настоящата гранична стойност за резистентност те трябва да се докладват като резистентни. Клиничен отговор 76% се постига при инфекции, причинени от видовете, изброени по-долу, когато МИК са по-ниски или равни на епидемиологичните гранични стойности. Поради това дивият тип популации на <i>C. albicans</i>, <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. parapsilosis</i> и <i>C. tropicalis</i> се считат за чувствителни.</p> <p><sup>2</sup> Епидемиологичните гранични стойности (epidemiological cut-off values, ECOFF) за тези видове като цяло са по-високи за <i>C. albicans</i>.</p> <p><sup>3</sup> Несвързаните с вида гранични стойности са определени главно на базата на ФК/ФД данни и са независими от разпределението на МИК на конкретни видове <i>Candida</i>. Те са предназначени за използване само за микроорганизми, които нямат конкретни гранични стойности.</p> <p><sup>4</sup> Областта на техническа несигурност (area of technical uncertainty, ATU) е 2. Докладвайте като R със следния коментар: „В някои клинични ситуации (форми на неинвазивни инфекции) вориконазол може да се използва, при условие че е гарантирана достатъчна експозиция“.</p> <p><sup>5</sup> ECOFF за тези видове като цяло са едно двукратно разреждане по-високи, отколкото за <i>A. fumigatus</i>.</p> <p><sup>6</sup> Несвързани с вида гранични стойности не са установени.</p>		

#### Клиничен опит

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

#### Aspergillus инфекции – ефикасност при пациенти с аспергилоза и с лоша прогноза

Вориконазол има *in vitro* фунгицидна активност срещу *Aspergillus spp.* Ефикасността и преживяемостта в полза на вориконазол спрямо конвенционално лечение с амфотерицин В при първичното лечение на остра инвазивна аспергилоза са установени в открито, рандомизирано, многоцентрово проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици. Вориконазол е прилаган интравенозно в натоварваща доза от 6 mg/kg на 12 часа през първите 24 часа, последвано от поддържаща доза от 4 mg/kg на 12 часа най-малко за 7 дни. След това може да се премине на лечение с перорална форма в доза от 200 mg на 12 часа. Средната продължителност на лечението с интравенозен вориконазол е била 10 дни (диапазон от 2-85 дена). След лечение с интравенозен вориконазол, средната продължителност на лечението с перорален вориконазол е била 76 дена (диапазон от 2-232 дни).

Задоволителен цялостен отговор (пълно или частично отзвучаване на всички съответстващи на заболяването симптоми, признаци и първоначално установени рентгенови/бронхоскопски промени) е наблюдаван при 53% от лекуваните с вориконазол пациенти в сравнение с 31% от пациентите, лекувани със сравнителния продукт. Процентът на преживяемост към 84-ия ден е статистически значимо по-висок при вориконазол, отколкото при сравнителното лечение, като клинична и статистически значима полза е доказана в полза на вориконазол, както по отношение на времето до настъпване на смърт, така и за времето до прекъсване на лечението поради прояви на токсичност.

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



Проучванията са включвали церебрална, синусова, белодробна и дисеминирана аспергилоза при пациенти с трансплатация на костен мозък и големи органи, злокачествени хематологични заболявания, рак и СПИН.

#### Кандидемия при пациенти без неутропения

Ефикасността на вориконазол в сравнение с терапевтична схема, включваща амфотерицин В, последван от флуконазол при първично лечение на кандидемия е демонстрирана в отворено сравнително проучване. В проучването са включени триста и седемдесет пациента без неутропения (на възраст над 12 години) с документирана кандидемия, 248 от които са били лекувани с вориконазол. Девет пациента в групата, лекувана с вориконазол и 5 в групата, лекувана с амфотерицин В, последван от флуконазол, са имали микологично доказана инфекция на дълбоките тъкани. Пациенти с бъбречна недостатъчност са били изключени от това проучване. Средната продължителност на лечението е била 15 дни и в двете терапевтични рамена. В първичния анализ успешният терапевтичен отговор (оценката е направена от Комисия за анализ на данните (*Data Review Committee* [DRC]) на сляпо спрямо изпитвания лекарствен продукт) се дефинира като обратно развитие/подобрене на всички клинични белези и симптоми на инфекция с ерадикация на *Candida* от кръвта и инфектираните дълбоки тъкани 12 седмици след края на лечението. Пациентите, които не са били оценени 12 седмици след края на лечението, са били причислени към категорията неуспешно лечение. В този анализ успешен терапевтичен отговор е отчетен при 41% от пациентите и в двете терапевтични рамена.

При вторичния анализ, при който са използвани оценките на DRC в последната изследвана времева точка (ЕОТ или 2, 6 или 12 седмици след ЕОТ) вориконазол и терапевтичният режим, включващ амфотерицин В, последван от флуконазол, са показали терапевтичен успех съответно при 65% и 71% от пациентите.

Оценката на изследователя за успешен резултат във всяка от тези времеви точки е показана в следващата таблица.

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

#### Тежки рефрактерни *Candida* инфекции

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

#### *Scedosporium* и *Fusarium* инфекции

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

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



*Fusarium spp.*: Седем (3 с пълен, 4 с частичен отговор) от 17 пациенти са лекувани успешно с вориконазол. От тези 7 пациенти: трима са имали очна инфекция, един – инфекция на синусите, а трима са имали дисеминирана инфекция. Освен това четирима пациенти с фузариоза са имали инфекция, причинена от няколко микроорганизма, при 2 от тях е отчетен успешен резултат.

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

Първична профилактика на инвазивни гъбични инфекции – ефикасност при реципиенти на ТХСК без предшестваща, доказана или вероятна ИГИ

Вориконазол е сравнен с итраконазол като първична профилактика в условията на открито, сравнително, многоцентрово проучване при възрастни и юноши, които са реципиенти на алогенна ТХСК без предшестваща, доказана или вероятна ИГИ. Успехът се дефинира като способност за продължаване на профилактиката с изпитваното лекарство за 100 дни след ТХСК (без спиране за >14 дни) и преживяемост без наличие на доказана или вероятна ИГИ за период от 180 дни след ТХСК. Модифицираната *intent-to-treat* група (MITT) включва 465 реципиенти на алогенна ТХСК, като 45% от пациентите имат АМЛ (остра миелогенна левкемия). От всички пациенти, 58% са подложени на схеми за миелоаблативна подготовка. Профилактика с изпитваното лекарство започва веднага след ТХСК: 224 получават вориконазол и 241 получават итраконазол. Медианната продължителност на профилактиката с изпитваното лекарство е 96 дни при вориконазол и 68 дни при итраконазол в модифи MITT групата.

Честотата на успех и другите вторични крайни точки са представени в следната таблица:

Крайни точки на проучването	Вориконазол N=224	Итраконазол N=241	Разлика в съотношенията и 95% доверителен интервал (ДИ)	р-стойност
Успех към Ден 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Успех към Ден 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Завършени най-малко 100 дни профилактика с изпитваното лекарство	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Преживели към Ден 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Развили доказани или вероятни ИГИ до Ден 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Развили доказани или вероятни ИГИ до Ден 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Развили доказани или вероятни ИГИ по време на прием на изпитваното лекарство	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

\* Първична крайна точка на проучването

\*\* Разлики, представени като съотношение, 95% ДИ и р-стойности, получени след корекция за рандомизиране

Честотата на поява на ИГИ до Ден 180 и първичната крайна точка на проучването, която е Успех към Ден 180, съответно при пациентите с АМЛ и на схеми за миелоаблативна подготовка, са представени в следната таблица:



## AML (остра миелогенна левкемия)

Крайни точки на проучването	Вориконазол (N=98)	Итраконазол (N=109)	Разлики в съотношенията и 95% доверителен интервал (ДИ)
Поява на ИГИ – Ден 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Успех към Ден 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

\* Първична крайна точка на проучването

\*\* С използване на 5% допустима разлика е доказана не по-малка ефикасност

\*\*\*Разлики в съотношенията и 95% ДИ, получен след корекция за рандомизиране

## Схеми за миелоаблативна подготовка

Крайни точки на проучването	Вориконазол (N=125)	Итраконазол (N=143)	Разлика в съотношенията и 95% достоверен интервал (ДИ)
Поява на ИГИ – Ден 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **
Успех към Ден 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)***

\* Първична крайна точка на проучването

\*\* С използване на 5% допустима разлика е доказана не по-малка ефикасност

\*\*\* Разлики в съотношенията, 95% ДИ, получен след корекция за рандомизиране

Вторична профилактика на ИГИ – ефикасност при реципиенти на ТХСК с доказана или вероятна предшестваща ИГИ

Вориконазол е проучен като вторична профилактика в рамките на открито, не-сравнително, многоцентрово проучване при възрастни реципиенти на алогенна ТХСК с доказана или вероятна предшестваща ИГИ. Първичната крайна точка е честотата на поява на доказана и вероятна ИГИ през първата година след ТХСК. Модифицираната предвидена за лечение група (MITT) включва 40 пациенти с предшестваща ИГИ, от които 31 с аспергилоза, 5 с кандидоза и 4 с други ИГИ. Медианната продължителност на профилактика с изпитваното лекарство е 95,5 дни в групата на модифицираната предвидена за лечение популация (MITT).

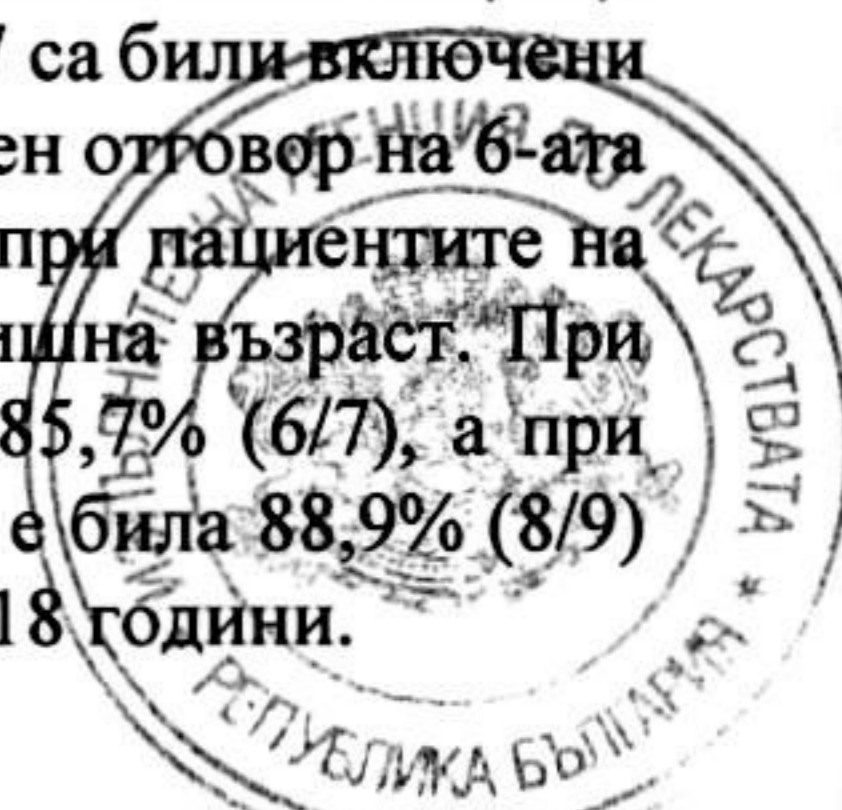
Доказани или вероятни ИГИ са развили 7,5% (3/40) от пациентите през първата година след ТХСК, от които един случай на кандидемия, един - на скедоспориоза (и двата случая са рецидиви на предшестващи ИГИ) и един случай на зигомикоза. Преживяемостта до Ден 180 е 80,0% (32/40), а до 1 година е 70,0% (28/40).

## Продължителност на лечението

В клинични проучвания 705 пациенти са лекувани с вориконазол за повече от 12 седмици, като 164 пациенти са получавали вориконазол над 6 месеца.

## Педиатрична популация

Петдесет и трима педиатрични пациенти на възраст от 2 до <18 години са лекувани с вориконазол в условията на две проспективни, открити, несравнителни, многоцентрови клинични изпитвания. В едното проучване са участвали 31 пациенти с възможна, доказана или вероятна инвазивна аспергилоза (IA), от които 14 пациенти са имали доказана или вероятна IA и са били включени в MITT анализите за ефикасност. Във второто проучване са били включени 22 пациенти с инвазивна кандидоза, включваща кандидемия (IC) и езофагеална кандидоза (EC), при които се е изисквало или първично, или спасително лечение, като от тях 17 са били включени в MITT анализите за ефикасност. При пациенти с IA общата степен на глобален отговор на 6-ата седмица е била 64,3% (9/14), степента на глобален отговор е била 40% (2/5) при пациентите на възраст от 2 до <12 години и 77,8% (7/9) при пациентите от 12 до <18-годишна възраст. При пациенти с IC степента на глобален отговор в края на лечението е била 85,7% (6/7), а при пациенти с EC – 70% (7/10). Общата степен на отговор (сборно за IC и EC) е била 88,9% (8/9) при тези на възраст 2 до <12 години и 62,5% (5/8) при тези на възраст 12 до <18 години.



### Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QTc интервала

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Основни фармакокинетични характеристики

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

Фармакокинетиката на вориконазол е нелинейна, поради насищане на неговия метаболизъм. При повишаване на дозата се наблюдава по-голямо от пропорционалното нарастване на експозицията. Изчислено е, че увеличаването на пероралната доза от 200 mg два пъти дневно на 300 mg два пъти дневно води до средно 2,5-кратно повишение на експозицията ( $AUC_T$ ). Пероралната поддържаща доза от 200 mg (или 100 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 3 mg/kg i.v. Перорална поддържаща доза от 300 mg (или 150 mg за пациенти под 40 kg) достига експозиция на вориконазол близка до тази на 4 mg/kg i.v. Ако се приложат препоръчаните интравенозни или перорални натоварващи дози в рамките на първите 24 часа от приложението се достигат плазмени концентрации, близки до стационарните. Без приложение на натоварваща доза натрупването се осъществява чрез многократно приложение два пъти дневно, при което стационарните плазмени концентрации на вориконазол за повечето лица се достигат към 6-ия ден.

Дългосрочната безопасност на хидроксипропилбетадекс при хора е ограничена до 21 дни (250 mg/kg/ден).

### Абсорбция

След перорално приложение вориконазол се абсорбира почти напълно, като максимални плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат 1-2 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на вориконазол след перорално приложение се изчислява на 96%. При многократно приложение на вориконазол едновременно с богата на мазнини храна  $C_{max}$  и  $AUC_T$  се понижават съответно с 34% и 24%. Абсорбцията на вориконазол не се влияе от промените в рН на стомаха.

### Разпределение

Обемът на разпределение при стационарни концентрации на вориконазол се изчислява на 4,6 L/kg, което предполага екстензивно разпределение в тъканите. Свързването с плазмените протеини е 58%. В пробите от ликвора на осем пациенти, включени в палиативни програми, при всички пациенти са открити доловими концентрации на вориконазол.

### Биотрансформация

*In vitro* проучвания показват, че вориконазол се метаболизира от чернодробните цитохром Р450 изоензими CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4.

Интериндивидуалната вариабилност във фармакокинетиката на вориконазол е висока.



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

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

#### Елиминиране

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

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

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

#### Фармакокинетика при специални групи пациенти

##### *Пол*

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

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

##### *Старческа възраст*

В едно проучване с многократно перорално приложение, стойностите на  $C_{max}$  и  $AUC_T$  при здрави мъже в старческа възраст ( $\geq 65$  години) са били съответно с 61 % и 86 % по-високи, отколкото при здрави млади мъже (18-45 години). Не са наблюдавани значими разлики между стойностите на  $C_{max}$  и  $AUC_T$  при здрави жени в старческа възраст ( $\geq 65$  години) и здрави млади жени (18-45 години).

В терапевтичните проучвания не е правено адаптиране на дозата въз основа на възрастта. Наблюдавана е зависимост между плазмената концентрация и възрастта. Профилът на безопасност на вориконазол при млади пациенти и пациенти в старческа възраст е бил сходен и следователно адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст не е необходимо (вж. точка 4.2).

##### *Педиатрична популация*

Препоръчителните дози при деца и юноши се базират на популяционен фармакокинетичен анализ на данни, получени от 112 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 12 години и от 26 имунокомпрометирани пациенти в юношеска възраст от 12 до  $\leq 17$  години. При 3 педиатрични фармакокинетични проучвания са оценени многократно интравенозни дози



от 3, 4, 6, 7 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократни перорални дози (като е прилаган праха за перорална суспензия) от 4 mg/kg, 6 mg/kg и 200 mg два пъти дневно. Натоварващите интравенозни дози от 6 mg/kg i.v. два пъти дневно през първия ден, последвани от 4 mg/kg интравенозна доза два пъти дневно и 300 mg перорални таблетки два пъти дневно са били оценени при едно фармакокинетично проучване при юноши. По-голяма вариабилност между пациентите е наблюдавана при педиатрични пациенти, в сравнение с възрастни.

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

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

Експозициите на вориконазол при болшинството от пациентите в юношеска възраст са били сравними с тези при възрастни, получаващи същите дозировки. Въпреки това, при някои млади юноши, с тегло по-ниско от това при възрастни, се наблюдава по-малка експозиция. Възможно е метаболизирането на вориконазол при тези индивиди да е по-сходно до това при деца, отколкото при възрастни. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ юношите на възраст от 12- до 14 години, с тегло под 50 kg трябва да получават дозировки за деца (вж. точка 4.2).

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с нормална бъбречна функция, фармакокинетичният профил на хидроксипропилбетадекс, помощно вещество в интравенозната форма на вориконазол 200 mg, има кратък полуживот от 1 до 2 часа и не показва кумулиране след приложение на последователни дневни дози. При здрави лица и пациенти с лека до тежка бъбречна недостатъчност, по-голямата част (>85%) от 8 g доза хидроксипропилбетадекс се елиминира с урината. При лица с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, стойностите на полуживота са увеличени спрямо нормалните стойности съответно приблизително два, четири и шест пъти. При тези пациенти последователните инфузии могат да доведат до кумулиране на хидроксипропилбетадекс до достигане на стабилно състояние. Хидроксипропилбетадекс се отстранява чрез хемодиализа, с клирънс  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Чернодробно увреждане*

След единична перорална доза (200 mg)  $AUC$  е била с 233 % по-висока при лица с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh A и B) в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Свързването на вориконазол с протеините не е било засегнато от увредената чернодробна функция.

В проучване с многократно перорално приложение стойностите на  $AUC_T$  са били сходни при лица с умерена чернодробна цироза (Child-Pugh B), получаващи поддържаща доза 100 mg два пъти дневно и лица с нормална чернодробна функция, получаващи 200 mg два пъти дневно. Липсват фармакокинетични данни при пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh C). (вж. точки 4.2 и 4.4).





### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилбетадекс (HPBCD) MS: 0.58-0.68  
Лактоза монохидрат

### 6.2 Несъвместимости

Вориконазол Акорд не трябва да се прилага в една и съща инфузионна система или канюла едновременно други интравенозни продукти. След приключване на инфузията с Вориконазол Акорд системата може да бъде използвана за приложението на други интравенозни продукти.

Кръвни продукти и краткотрайна инфузия на концентрирани електролитни разтвори: Електролитните нарушения, като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия трябва да бъдат коригирани преди започване на лечение с вориконазол (вж. точки 4.2 и 4.4).

Вориконазол Акорд не трябва да се използва едновременно с кръвни продукти или краткотрайна инфузия на концентрирани електролитни разтвори, дори ако двете инфузии се прилагат в отделни системи.

Общо парентерално хранене: Общото парентерално хранене (TPN) не трябва да се прекъсва, когато се прилага с Вориконазол Акорд, но трябва да се прилага през отделна система. Ако инфузията се прилага през катетър с много лумени, TPN трябва да се прилага, като се използва различен канал от този, използван за Вориконазол Акорд. Вориконазол Акорд не трябва да се разрежда с 4,2% (42 mg/ml) инфузионен разтвор на натриев бикарбонат. Съвместимостта с други негови концентрации е неизвестна.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

3 години.



След реконституиране е доказана химична и физична стабилност при употреба в продължение на 24 часа при температура 2-8 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение в процеса на употреба са отговорност на потребителя.

След разреждане е доказана химична и физична стабилност при употреба в продължение на 6 часа при 25 °С. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение в процеса на употреба са отговорност на потребителя.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.  
За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно стъкло тип I, с хлоробутилова гумена запушалка и синя алуминиева отчупваща се капачка.

Опаковка от 1 флакон.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

Вориконазол Акорд 200 mg прах за инфузионен разтвор:

Прахът се реконституира с 19 ml вода за инжекции или с 19 ml 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид, за да се получи обем за изтегляне 20 ml бистър концентрат, съдържащ 10 mg/ml вориконазол. Реконституирането може да отнеме до 4 минути. Изхвърлете флакона с Вориконазол Акорд, ако вакуумът не изтегля разтворителя във флакона. Препоръчва се използването на стандартна 20- милилитрова (неавтоматична) спринцовка, за да е сигурно, че се изтегля точното количество (19 ml) вода за инжекции или (9 mg/ml [0,9%]) натриев хлорид инфузионен разтвор. Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба и всяко неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърли. Трябва да се употребяват само бистри разтвори без частици.

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

#### Необходими количества от 10 mg/ml Вориконазол Акорд концентрат

Телесно тегло (kg)	Количества Вориконазол Акорд концентрат (10 mg/ml), необходими за:				
	Доза 3 mg/kg (брой флакони)	Доза 4 mg/kg (брой флакони)	Доза 6 mg/kg (брой флакони)	Доза 8 mg/kg (брой флакони)	Доза 9 mg/kg (брой флакони)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)



50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml(2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Реконституираният разтвор може да бъде разреден с:

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор  
 Многокомпонентен натриев лактат инфузионен разтвор  
 5% (50 mg/ml) глюкоза и Рингер-лактат инфузионен разтвор  
 5% (50 mg/ml) глюкоза и 0,45% (4,5 mg/ml) натриев хлорид инфузионен разтвор  
 5% (50 mg/ml) глюкоза инфузионен разтвор  
 5% (50 mg/ml) глюкоза в 20 mEq калиев хлорид инфузионен разтвор  
 0,45 % натриев хлорид инфузионен разтвор  
 5% (50 mg/ml) глюкоза и 0,9% натриев хлорид инфузионен разтвор  
 Рингер-лактат инфузионен разтвор

Съвместимостта на вориконазол с разредители, различни от описаните по-горе или в раздел 6.2 е неизвестна.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
 ul. Tasmowa 7,  
 02-677, Warszawa, Mazowieckie,  
 Полша

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

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

Дата на първо разрешаване:  
 Дата на последно подновяване:

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2024 г.

