

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Акордфарма 200 mg прах за инфузионен разтвор
Voriconazole Accordpharma 200 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg вориконазол (*voriconazole*).

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

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 2060 mg циклодекстрини, което е еквивалентно на 103 mg/ml, при реконституиране в 20 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.
Бял или почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вориконазол Акордфарма е широкоспектърно триазолово антимикотично средство 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 Акордфарма 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 Акордфарма да се прилага при максимална скорост на инфузията

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160171
Разрешение №	
ВГ/МА/МР	21496-99, 23-03-2026
Одобрение №	/



3 mg/kg на час за 1 до 3 часа.

Възможно е да са налични и други дозови и лекарствени форми на вориконазол.

Лечение

Възрастни

Лечението трябва да започне с определената натоварваща доза Вориконазол Акордфарма или интравенозно или перорално, до постигане през първия ден на плазмени концентрации, които са близки до стационарните. Въз основа на високата бионаличност при перорален прием (96%; вж. точка 5.2), когато има клинични показания 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*
Натоварваща схема на прилагане (първите 24 часа)	6 mg/kg на всеки 12 часа	400 mg на всеки 12 часа	200 mg на всеки 12 часа
Поддържаща доза (след първите 24 часа)	4 mg/kg два пъти дневно	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

* Отнася се 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 приложение 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 трябва да се понижи 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 понижава постепенно с по 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
Натоварваща схема на прилагане (през първите 24 часа)	9 mg/kg на всеки 12 часа	Не се препоръчва
Поддържаща доза (след първите 24 часа)	8 mg/kg два пъти дневно	9 mg/kg два пъти дневно (максимална доза от 350 mg два пъти дневно)

Забележка: Въз основа на 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 отбележи, че интравенозна доза от 8 mg/kg ще осигури експозиция на вориконазол около 2 пъти по-висока, отколкото перорална доза от 9 mg/kg.

Всички други юноши (12 до 14 години и ≥ 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 постепенно с по 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 имunosупресията. В случаи на продължаваща имunosупресия 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 в съответните възрастови групи е същата, както при лечение. 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 проучвания.

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



Адаптиране на дозата в случай на съвместно приложение

Рифабутин или фенитоин могат 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, трябва да се възстанови първоначалната дозировка на ефавиренц (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 вориконазол трябва да се прилага перорално, 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 перорално лечение с вориконазол (вж. точка 5.2). Не се препоръчва употреба при пациенти, които не провеждат хемодиализа.

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 понижена 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 Акордфарма при пациенти с отклонения в чернодробните функционални изследвания (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 с клинични признаци на чернодробно увреждане, като например 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 не може да бъде направена препоръка за дозиране.

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 Акордфарма трябва да се разтвори и разрежи (вж. точка 6.6). Не се употребява като болус инжекция.



4.3 Противопоказания

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

Противопоказано е едновременното приложение на вориконазол с лекарствени продукти, чиито метаболизъм е силно зависим от CYP3A4 и чиито високи плазмени концентрации се свързват със сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5):

- Терфенадин, астемизол;
- Цизаприд;
- Пимозид, луразидон;
- Хинидин;
- Ивабрадин;
- Ергоалкалоиди (Напр. ерготамин, дихидроерготамин);
- Сиrolimus;
- Налоксегол;
- Толваптан;
- Финеренон;
- Венетоклак: противопоказано е едновременното приложение в началото и по време на фазата на титриране на дозата венетоклак.

Противопоказано е едновременното приложение на вориконазол с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4 и значимо понижават плазмените концентрации на вориконазол:

- Противопоказано е едновременното приложение с рифампицин, карбамазепин, барбитурати с дълготрайно действие, напр. фенобарбитал и жълт кантарион (вж. точка 4.5).

- Ефавиренц

Противопоказано е едновременно приложение на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц 400 mg веднъж дневно или по-високи (вж. точка 4.5). За информация относно едновременното приложение на вориконазол с по-ниски дози ефавиренц вижте точка 4.4.

- Ритонавир

Противопоказано е едновременно приложение с високи дози ритонавир (400 mg и повече два пъти дневно) (вж. точка 4.5). За информация относно едновременното приложение с по-ниски дози ритонавир вижте точка 4.4.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

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

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението с интравенозната форма трябва да бъде не по-дълго от 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, които приемат вориконазол и имат рискови фактори, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и употреба на лекарствени продукти, които може да са причина за тях. 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.
- Съпътстващи лекарствени продукти, за които се знае, че удължават 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

Реакции, свързани с инфузията, предимно зачервяване и гадене са наблюдавани при приложението на интравенозната форма на вориконазол. В зависимост от тежестта на симптомите, трябва да се обмисли прекратяване 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 Акордфарма, трябва да бъдат внимателно проследявани за чернодробна токсичност. Клиничното поведение трябва да включва лабораторна оценка на чернодробната функция (особено AST и ALT) в началото на лечението с Вориконазол Акордфарма и най-малко веднъж седмично през първия месец от лечението. Лечението трябва да бъде с възможно най-кратка продължителност; все пак, ако въз основа на оценката на съотношението полза/риск то е 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 Акордфарма трябва да се прекрати, 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 Акордфарма се свързва с фототоксичност, включително реакции като ефелиди, лентиго, актинична кератоза и псевдопорфирия. Съществува потенциално повишен риск от кожни реакции/токсичност при едновременна употреба на фотосенсибилизиращи агенти (напр. метотрексат и др.). Препоръчва се всички пациенти, включително децата, да избягват излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с Вориконазол Акордфарма 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 преходни фототоксични реакции, има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином. В случай на поява на фототоксични реакции, трябва да



се постави на мултидисциплинарно обсъждане, да се обмисли прекратяване на приема на Вориконазол Акордфарма и прилагане на алтернативни противогъбични средства; пациентът да се консултира с дерматолог. При продължаване на приема на Вориконазол Акордфарма обаче, системно и редовно трябва да се извършва дерматологична оценка за ранно откриване и лечение на премалигнени лезии. Приемът на Вориконазол Акордфарма 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 Акордфарма трябва да бъде спряно.

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 Акордфарма (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 Акордфарма (вж. точка 4.8).

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 Акордфарма след мултидисциплинарно обсъждане (вж. точка 4.8).

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 Акордфарма, 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 Акордфарма. 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 антимиотици.

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).

Гласдегид (CYP3A4 субстрат)

Очаква се едновременното приложение на вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегид 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 (мощен 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 (мощен 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_{0-∞} 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)

Едновременното прилагане на перорален вориконазол и перорален флуконазол води до значимо повишаване на C_{max} и AUC_t на вориконазол при здрави доброволци. Намалената доза и/или честота на прилагане на вориконазол и флуконазол, които биха елиминирали този ефект, не са установени. Препоръчително е проследяване на нежеланите реакции, свързани с вориконазол, ако вориконазол се прилага след флуконазол (вж. точка 4.5).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Циклодекстрини

Този лекарствен продукт съдържа 2060,0 mg циклодекстрини във всеки флакон, които са еквивалентни на 103 mg/ml, при реконституиране в 20 ml. Циклодекстрините са помощни вещества, които може да окажат влияние на свойствата (например токсичност) на активното вещество и други лекарства. Аспектите на безопасността на циклодекстрините са взети предвид по време на разработването и оценката на безопасността на лекарствения продукт.



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 (BID) 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 метаболизират 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 „QD”, два пъти дневно като „BID”, три пъти дневно като „TID” и неопределено като „ND”), подредени по терапевтичен клас. Посоката на стрелката за всеки фармакокинетичен параметър е базирана на 90% доверителен интервал на средно геометричното отношение в рамките на (↔), под (↓) или над (↑) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двустранно взаимодействие. AUC_τ, AUC_t и AUC_{0-∞} представляват площта под кривата в един дозов интервал от нулевото време до времето с установимо измерване и съответно от нулевото време до безкрайност.

Лекарствен продукт	Взаимодействие Средни геометрични промени (%)	Препоръки за едновременно приложение
Антиациди		
Циметидин (400 mg BID) [неспецифичен CYP450 инхибитор и повишава pH в стомаха]	Вориконазол C _{max} ↑ 18% Вориконазол AUC _τ ↑ 23%	Няма корекция на дозата
Омепразол (40 mg QD)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрати]	Омепразол C _{max} ↑ 116% Омепразол AUC _τ ↑ 280% Вориконазол C _{max} ↑ 15% Вориконазол AUC _τ ↑ 41% Други инхибитори на протонната помпа, които са субстрати на CYP2C19, също може да се инхибират от вориконазол и това може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.	Не се препоръчва корекция на дозата на вориконазол. При започване на лечение с вориконазол при пациенти, които вече приемат омепразол в дози 40 mg или по-високи, се препоръчва дозата на омепразол да бъде намалена наполовина.
Ранитидин (150 mg BID) [повишава pH в стомаха]	Вориконазол C _{max} и AUC _τ ↔	Няма корекция на дозата



Антиаритмични средства		
Дигоксин (0,25 mg QD) [P- <i>gp</i> субстрат]	Дигоксин $C_{max} \leftrightarrow$ Дигоксин $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Няма корекция на дозата
Хинидин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на хинидин може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Антибактериални средства		
Флуфлоксацилин [CYP450 индуктор]	Съобщава се за значително понижени плазмени концентрации на вориконазол.	Ако не може да се избегне съпътстващо приложение на вориконазол с флуфлоксацилин, проследявайте за потенциална загуба на ефикасност на вориконазол (напр. Чрез терапевтичен лекарствен мониторинг); може да е необходимо повишаване на дозата на вориконазол.
Макролидни антибиотици Азитромицин (500 mg QD) Еритромицин (1 g BID) [CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C_{max} и $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Вориконазол C_{max} и $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Ефектът на вориконазол върху еритромицин или азитромицин не е известен.	Няма корекция на дозата
Рифабутин [моцнен CYP450 индуктор] 300 mg QD 300 mg QD (едновременно приложение с вориконазол 350 mg BID)* 300 mg QD (едновременно приложение с вориконазол 400 mg BID)*	Вориконазол $C_{max} \downarrow 69\%$ Вориконазол $AUC_{\tau} \downarrow 78\%$ В сравнение с вориконазол 200 mg BID C_{max} на вориконазол $\downarrow 4\%$ AUC_{τ} на вориконазол $\downarrow 32\%$ Рифабутин $C_{max} \uparrow 195\%$ Рифабутин $AUC_{\tau} \uparrow 331\%$ В сравнение с вориконазол 200 mg BID C_{max} на вориконазол $\uparrow 104\%$ AUC_{τ} на вориконазол $\uparrow 87\%$	Трябва да се избягва съпътстващата употреба на вориконазол и рифабутин, освен ако ползата надвишава риска. Поддържащата доза вориконазол може да бъде повишена до 5 mg/kg интравенозно BID или от 200 mg до 350 mg перорално BID (100 mg до 200 mg перорално BID при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.2). Препоръчва се внимателно проследяване на пълната кръвна картина и на нежеланите реакции, свързани с рифабутин (напр. увеит) при едновременно приложение на рифабутин с вориконазол.
Рифампицин (600 mg QD) [моцнен CYP450 индуктор]	Вориконазол $C_{max} \downarrow 93\%$ Вориконазол $AUC_{\tau} \downarrow 96\%$	Противопоказано (вж. точка 4.3).



Противоракови средства		
Гласдегиб [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на гласдегиб и да увеличи риска от удължаване на QTc интервала.	Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчва често наблюдение на ЕКГ (вж. точка 4.4)
Третиноин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол може да повиши концентрациите на третиноин и да увеличи риска от нежелани реакции (доброкачествена вътречерепна хипертензия, хиперкалциемия).	Препоръчва се корекция надозата на третиноин по време на лечението с вориконазол и след неговото прекратяване.
Инхибитори на тирозин киназа (включително, но не само: акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на инхибитори на тирозин киназа, които се метаболизират от CYP3A4.	Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се препоръчват намаляване на дозата на инхибитора на тирозин киназа и внимателно клинично проследяване (вж. точка 4.4).
Венетоклак [CYP3A субстрат]	Въпреки че не е проучено, има вероятност вориконазол значимо да повиши плазмените концентрации на венетоклак.	Съпътстващото приложение на вориконазол е противопоказано при започване и по време на фазата на титриране на дозата венетоклак (вж. точка 4.3). Необходимо е намаляване на дозата венетоклак съгласно указанията в информацията за предписване при постоянен ежедневен прием; препоръчва се внимателно проследяване за признаци на токсичност.
Vinca алкалоиди включително, но не само: винкрестин и винбластин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на vinca алкалоидите и да предизвика невротоксичност.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата на vinca алкалоидите
Антикоагуланти		
Варфарин (30 mg единична доза, приложен едновременно с 300 mg VID вориконазол) [CYP2C9 субстрат]	Максималното удължаване на протромбиновото време е приблизително 2 пъти.	Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи изследвания на коагулацията, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира съответно
Други перорални кумарини (включително, но не само:	Въпреки че не е проучвано, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да	



фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]	доведе до удължаване на протромбиновото време.	
Антиконвулсанти		
Карбамазепин и дългодействащи барбитурати (включително, но не само: фенобарбитал, мефобарбитал) [мощни CYP450 индуктори]	Въпреки че не е проучвано, карбамазепин и дългодействащи барбитурати вероятно ще понижат значително плазмените концентрации на вориконазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Фенитоин [CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор] 300 mg QD 300 mg QD (едновременно приложение с вориконазол 400 mg BID)*	Вориконазол C_{max} ↓ 49% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 69% Фенитоин C_{max} ↑ 67% Фенитоин AUC_{τ} ↑ 81% В сравнение с вориконазол 200 mg BID С _{max} на вориконазол ↑ 34% AUC_{τ} на вориконазол ↑ 39%	Трябва да се избягва съпътстващата употреба на вориконазол и фенитоин, освен ако ползата надвишава риска. Препоръчва се внимателно проследяване на плазмените нива на фенитоин. Фенитоин може да се прилага едновременно с вориконазол, ако поддържащата дозавориконазол е повишена до 5 mg/kg интравенозно BID или от 200 mg до 400 mg перорално BID (100 mg до 200 mg перорално BID при пациенти с тегло под 40 kg) (вж. точка 4.2).
Антидиабетични средства		
Сулфанилурейни продукти (включително, но не само: толбутамид, глипизид, глибурид) [CYP2C9 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на сулфанилурейните производни и да предизвика хипогликемия.	Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на сулфанилурейните производни.
Антимикотици		
Флуконазол (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор]	Вориконазол C_{max} ↑ 57% Вориконазол AUC_{τ} ↑ 79% Флуконазол C_{max} ND Флуконазол AUC_{τ} ND	Понижената доза и/или честотата на прилагане на вориконазол и флуконазол, които биха елиминирали този ефект, не са установени. Препоръчва се проследяване за свързаните с вориконазол нежелани реакции, ако вориконазол се прилага непосредствено след флуконазол.
Антихистамини		
Астемизол [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на астемизол може да доведат до удължаване	Противопоказано (вж. точка 4.3).



	на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	
Терфенадин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на терфенадин може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Лекарства срещу ХИВ		
Индинавир (800 mg TID) [CYP3A4 инхибитор и субстрат]	Индинавир C _{max} ↔ Индинавир AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} ↔ Вориконазол AUC _τ ↔	Няма корекция на дозата
Ритонавир (протеазен инхибитор) [моцнен CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Висока доза (400 mg BID) Ниска доза (100 mg BID)*	Ритонавир C _{max} и AUC _τ ↔ Вориконазол C _{max} ↓ 66% Вориконазол AUC ↓ 82% Ритонавир C _{max} ↓ 25% Ритонавир AUC _τ ↓ 13% Вориконазол C _{max} ↓ 24% Вориконазол AUC _τ ↓ 39%	Едновременното приложение на вориконазол и високи дози ритонавир (400 mg и по-високи BID) е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на вориконазол и нискодозов ритонавир (100 mg BID) трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск при пациента оправдава употребата на вориконазол.
Други протеазни инхибитори срещу ХИВ (включително, но не само: саквинавир, ампренавир и нелфинавир)* [CYP3A4 субстрати и инхибитори]	Не е проучвано клинично. <i>In vitro</i> проучванията показват, че вориконазол може да инхибира метаболизма на протеазните инхибитори срещу ХИВ и метаболизмът на вориконазол от своя страна може да бъде инхибиран от протеазните инхибитори срещу ХИВ.	Внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и може да е необходима корекция на дозата.
Ефавиренц (ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI)) [CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат] Ефавиренц 400 mg QD, прилаган едновременно с вориконазол 200 mg BID* Ефавиренц 300 mg ВД, прилаган едновременно с вориконазол 400 mg ДД*	Ефавиренц C _{max} ↑ 38% Ефавиренц AUC _τ ↑ 44% Вориконазол C _{max} ↓ 61% Вориконазол AUC _τ ↓ 77% В сравнение с ефавиренц 600 mg ВД, Ефавиренц C _{max} ↔ Ефавиренц AUC _τ ↑ 17% В сравнение с вориконазол 200 mg ДД, Вориконазол C _{max} ↑ 23% Вориконазол AUC _τ ↓ 7%	Употребата на стандартни дози вориконазол с дози ефавиренц 400 mg QD или по-високи е противопоказана (вж. точка 4.3). Вориконазол може да се прилага едновременно с ефавиренц, ако поддържащата доза вориконазол е повишена до 400 mg BID и дозата на ефавиренц е понижена до 300 mg QD. Когато лечението с вориконазол се спре, трябва да се възстанови първоначалната доза на



		ефавиренц (вж. точка 4.2 и 4.4).
Други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) (включително, но не само: делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	Не е проучвано клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че метаболизмът на вориконазол може да бъде инхибиран от NNRTI и вориконазол може да инхибира метаболизма на NNRTI. Данните за ефекта на ефавиренц върху вориконазол предполагат, че метаболизмът на вориконазол може да бъде индуциран от NNRTI.	Внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност и/или липса на ефикасност и може да е необходима корекция на дозата.
Антипсихотици		
Луразидон [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучено, вориконазол вероятно значително ще повиши плазмените концентрации на луразидон.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Пимозид [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на пимозид може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Противовирусни лекарства		
Летермовир [CYP2C9 и CYP2C19 индуктор]	Вориконазол C _{max} ↓ 39% Вориконазол AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Вориконазол C ₁₂ ↓ 51%	Ако съпътстващо приложение на вориконазол с летермовир не може да се избегне, проследявайте за загуба на ефикасността на вориконазол.
Бензодиазепини		
[CYP3A4 субстрати] Мидазолам (0,05 mg/kg интравенозно единична доза) Мидазолам (7,5 mg перорално единична доза) Други бензодиазепини (включително, но не само: триаололам, алпразолам)	В независимо публикувано Проучване AUC AUC _{0-∞} на мидазолам ↑ 3,7 пъти В независимо публикувано проучване, C _{max} на мидазолам ↑ 3,8 пъти AUC _{0-∞} на мидазолам ↑ 10,3 пъти Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на други бензодиазепините, които се метаболизират от CYP3A4, и да доведе до удължаване на седативния ефект.	Трябва да се обмисли понижаване на дозата бензодиазепини.
Средства, повлияващи сърдечносъдовата система		
Ивабрадин [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на ивабрадин може да доведат до удължаване	Противопоказано (вж. точка 4.3).



	на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	
Потенциатори на трансмембрания регулатор на проводимостта при кистозна фиброза		
Ивакафтор [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно ще повиши плазмените концентрации на ивакафтор с риск от повишаване на нежеланите реакции.	Препоръчва се намаляване на дозата ивакафтор.
Ерго-производни		
Ергоалкалоиди (включително, но не само: ерготамин и дихидроерготамин) [CYP3A4 субстрати]	Въпреки че не е проучвано, има вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на ерго-алкалоидите и да доведе до ерготизъм.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Лекарства, повлияващи мотилитета на стомашно-чревния тракт		
Дизаприд [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на дизаприд може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Билкови лекарства		
Жълт кантарион [CYP450 индуктор; индуктор на P-gp] 300 mg TID (прилаган съвместно с вориконазол 400 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване, Вориконазол $AUC_{0-\infty} \downarrow 59\%$	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Имуносупресори		
Циклоспорин (при стабилни реципиенти с бъбречна трансплантация, получаващи продължителна циклоспоринова терапия)	Циклоспорин $C_{max} \uparrow 13\%$ Циклоспорин $AUC_{\tau} \uparrow 70\%$	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>
Еверолимус [също P-gP субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол значително да	Едновременното приложение на вориконазол и еверолимус



<p>Сиролимус (2 mg единична доза)</p> <p>Такролимус (0,1 mg/kg единична доза)</p>	<p>повиши плазмените концентрации на еверолимус.</p> <p>В независимо публикувано проучване C_{max} на сиролимус ↑ 6,6-пъти $AUC_{0-\infty}$ на сиролимус ↑ 11пъти</p> <p>C_{max} на такролимус ↑ 117% AUC_t на такролимус ↑ 221%</p>	<p>не е препоръчително, тъй като се очаква вориконазол да повиши значително концентрациите на еверолимус (вж. точка 4.4).</p> <p>Едновременното приложение на вориконазол и сиролимус е противопоказано (вж. точка 4.3).</p> <p>При започване на лечение с вориконазол при пациенти, на които вече се прилага 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>Микофенолова киселина (1 g единична доза) <i>[субстрат на UDP глюкоронил трансфераза]</i></p>	<p>Микофенолова киселина C_{max} ↔ Микофенолова киселина AUC_t</p>	<p>Няма корекции на дозата</p>
<p>Антидислипидемични лекарства/инхибитори на HMG-CoA редуктаза</p>		
<p>Статини (напр., ловастатин) <i>[CYP3A4 субстрати]</i></p>	<p>Въпреки, че не е проучено, съществува вероятност вориконазол да повиши плазмените концентрации на статините, които се метаболизират от CYP3A4 и може да доведе до рабдомиолиза.</p>	<p>Ако съпътстващото приложение на вориконазол със статини, които се метаболизират от CYP3A4, не може да се избегне, трябва да се обмисли понижаване на дозата на статините.</p>
<p>Нестероидни селективни антагонисти на минералкортикоидния рецептор</p>		
<p>Финеренон <i>[CYP3A4 субстрат]</i></p>	<p>Въпреки че не е проучено, съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на финеренон.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<p>Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)</p>		
<p><i>[CYP2C9 субстрати]</i></p> <p>Ибупрофен (400 mg единична доза)</p> <p>Диклофенак (50 mg единична доза)</p>	<p>S-ибупрофен C_{max} ↑ 20% S-ибупрофен $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%</p> <p>Диклофенак C_{max} ↑ 114% Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%</p>	<p>Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да</p>



		е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Опиоиди		
<p>Дългодействащи опиоиди [CYP3A4 субстрати]</p> <p>Оксикодон (10 mg единична доза)</p>	<p>В независимо публикувано проучване C_{max} на оксикодон ↑ 1,7 пъти $AUC_{0-\infty}$ на оксикодон ↑ 3,6-пъти</p>	<p>Трябва да се обмисли намаляване на дозата на оксикодон и други дългодействащи опиоиди, метаболизирани чрез CYP3A4 (напр., хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на свързани с опиатите нежелани реакции.</p>
<p>Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>R-метадон (активен) C_{max} ↑ 31% R-метадон (активен) AUC_t ↑ 47% S-метадон C_{max} ↑ 65% S- метадон AUC_t ↑ 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>Краткодействащи опиоиди [CYP3A4 субстрати]</p> <p>Алфентанил (20 µg/kg единична доза, прилагана едновременно с налоксон)</p> <p>Фентанил (5 µg/kg единична доза)</p>	<p>В независимо публикувано проучване $AUC_{0-\infty}$ на алфентанил ↑ 6 пъти</p> <p>В независимо публикувано проучване $AUC_{0-\infty}$ на фентанил ↑ 1,34 пъти</p>	<p>Трябва да се обмисли понижаване на дозата на алфентанил, фентанил и други краткодействащи опиоиди, които са сходни по структура на алфентанил и метаболизирани от CYP3A4 (напр., сулфентанил). Препоръчва се продължително и често проследяване за респираторна депресия и други свързани с опиатите нежелани реакции.</p>
Антагонисти на опиоидните рецептори		
<p>Налоксегол [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на налоксегол.</p>	<p>Противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
Перорални контрацептиви		
<p>Перорални контрацептиви* [CYP3A4 субстрат; CYP2C19 инхибитор]</p> <p>Норетистерон/ етинилестрадиол (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>Етинилестрадиол C_{max} ↑ 36% Етинилестрадиол AUC_t ↑ 61% Норетистерон C_{max} ↑ 15% Норетистерон AUC_t ↑ 53% Вориконазол C_{max} ↑ 14% Вориконазол AUC_t ↑ 46%</p>	<p>Препоръчва се проследяване за нежелани реакции, свързани с пероралните контрацептиви, в допълнение към тези на вориконазол.</p>
Стероиди		
<p>Кортикостероиди</p> <p>Преднизолон (60 mg единична доза) [CYP3A4 субстрат]</p>	<p>Преднизолон C_{max} ↑ 11% Преднизолон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%</p>	<p>Няма корекция на дозата Пациентите, получаващи дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (включително инхалаторни кортикостероиди, напр. будезонид, и интраназални</p>



		кортикостероиди), трябва да се проследяват внимателно за дисфункция на надбъбречния кортекс както по време на лечение, така и при преустановяване на вориконазол (вж. точка 4.4).
Антагонисти на рецептора на вазопресин		
Толваптан [СУРЗА субстрат]	Въпреки че не е проучвано, вориконазол вероятно значително ще повиши плазмените концентрации на толваптан.	Противопоказано (вж. точка 4.3).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Вориконазол Акордфарма при бременни жени.

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

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

Жени в детеродна възраст

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Вориконазол Акордфарма 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.

Категориите по честота са представени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при лица, получаващи вориконазол:

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		синусит	псевдомембранозен колит		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		сквамозноклетъчен карцином (включително кожен СКК <i>in situ</i> или болест на Bowen)*, **			
Нарушения на кръвта и лимфната система		агранулоцитоза ¹ , панцитопения, тромбоцитопения ² , левкопения, анемия	костномозъчна недостатъчност, лимфаденопатия, еозинофилия	дисеминирана вътресъдова коагулация	
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност	анафилактична реакция	
Нарушения на ендокринната система			адренална недостатъчност, хипотиреоз	хипертиреоз	
Нарушения на метаболизма и храненето	периферен оток	хипогликемия, хипокалиемия, хипонатриемия			
Психични нарушения		депресия, халюцинации, тревожност, безсъние, възбуда, състояние на обърканост			



Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	главоболие	конвулсии, синкоп, тремор, хипертонус ³ , парестезии, сомнолентност, замаяност	мозъчен оток, енцефалопатия ⁴ , екстрапирамидно нарушение ⁵ , периферна невропатия, атаксия, хипоестезия, дисгеузия	чернодробна енцефалопатия, синдром на Guillain-Barre, нистагъм	
Нарушения на очите	зрително увреждане ⁶	кръвоизлив в ретината	нарушение на зрителния нерв ⁷ , папиларен едем ⁸ , 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 ⁹	остър респираторен дистрес-синдром, белодробен оток			
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 ¹⁰	чернодробна недостатъчност, хепатомегалия, холецистит, холелитиаза		



Системо- органичен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	ексфолиативен дерматит, алопеция, макулопапулозен обрив, пруритус, еритем, фототоксичност**	синдром на Stevens- Johnson ⁸ , фототоксичност, пурпура, уртикария, алергичен дерматит, папулозен обрив, макулозен обрив, екзема	токсична епидермална некролиза ⁸ , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) ⁸ , 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 ¹¹ , 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

**Категорията по честота е базирана на обсервационно проучване с използване на данни от реалната клинична практика от източници на вторични данни в Швеция

¹ Включва фебрилна неутропения и неутропения.

² Включва имунна тромбоцитопенична пурпура.

³ Включва вратна ригидност и тетания.

⁴ Включва хипоксично-исхемична енцефалопатия и метаболитна енцефалопатия.

⁵ Включва акатизия и паркинсонизъм.

⁶ Вж. параграф „Зрителни увреждания” в точка 4.8.

⁷ Продължителен неврит на оптичния нерв се съобщава в постмаркетинговия период. Вж. точка 4.4.

⁸ Вж. точка 4.4.

⁹ Включва диспнея и диспнея при физическо усилие.

¹⁰ Включва лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане, токсичен хепатит, хепатоцелуларно увреждане и хепатотоксичност.

¹¹ 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 последици. 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 Акордфарма 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 Акордфарма за дълги периоди от време; механизмът не е установен (вж. точка 4.4).

Изследвания на чернодробната функция

Общата честота на повишаване на трансаминазите $>3 \times$ ГГН (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 рамките 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 националната система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предоизиране

В клинични проучвания е имало 3 случая на случайно предоизиране. 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 предоизиране 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. beigeli*.

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 за изпитване за чувствителност

Тълкувателните критерии за МІС (минимална инхибираща концентрация) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) за вориконазол и са изброени тук:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

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 транспланта, 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 Комисията 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:

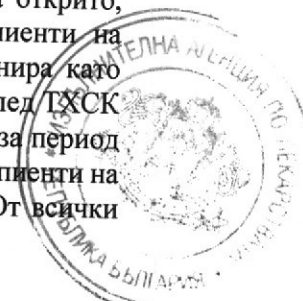
Scedosporium spp.: Успешен отговор към лечение с вориконазол е наблюдаван при 16 (6 с пълен, 10 с частичен отговор) от 28 пациенти със *S. apiospermium* и при 2 (и двата с частичен отговор) от 7 пациенти със *S. Prolificans* инфекция. Освен това, успешен отговор е наблюдаван при 1 от 3 пациенти с инфекции,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

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 МИТТ анализите за ефикасност. Във второто проучване са били включени 22 пациенти с инвазивна кандидоза, включваща кандидемия (ICC) и езофагеална кандидоза (EC), при които се е изисквало или първично, или спасително лечение, като от тях 17 са били включени в МИТТ 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 ICC 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 ICC 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 абсорпция, 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. Свързането 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 предопределяне 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_{τ} при здрави млади жени са били съответно с 83 % и 113 % по-високи, отколкото при здрави млади мъже (18-45 години). В същото проучване не са били наблюдавани сигнификантни разлики между стойностите на C_{max} и AUC_{τ} на здрави мъже в старческа възраст и здрави жени в старческа възраст (≥ 65 години).

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

Старческа възраст

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

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

Педиатрична популация

Препоръчителните дози при деца и юноши се базират на популационен 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 < 17 години. При 3 педиатрични фармакокинетични проучвания са оценени многократно интравенозни дози от 3, 4, 6, 7 и 8 mg/kg два пъти дневно и многократно перорални дози (като е прилаган праха за перорална суспензия) от 4 mg/kg, 6 mg/kg и 200 mg два пъти дневно. 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_{τ}) при деца, след приложение на интравенозна натовазваща доза от 9 mg/kg, е сравнима с тази при възрастни, след интравенозна натовазваща доза от 6 mg/kg. Предвижданите тотални експозиции при деца след приложение на интравенозни поддържащи дози от 4 и 8 mg/kg два пъти дневно, са сравними с тези при възрастни след интравенозни дози, съответно от 3 и 4 mg/kg два пъти дневно. Предвижданата тотална експозиция при деца, след перорална поддържаща доза от 9 mg/kg (максимум до 350 mg) два пъти дневно е била сравнима с тази при възрастни, след перорална доза от 200 mg два пъти дневно. Интравенозна доза от 8 mg/kg ще осигури експозиция на вориконазол, приблизително два пъти по-висока от тази при перорална доза от 9 mg/kg.

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



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

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

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерена до тежка бъбречна дисфункция (нива на серумен креатинин > 2,5 mg/dl) се наблюдава натрупване на интравенозния носител, хидроксипропилбетадекс (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилбетадекс
Аргининов хидрохлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Концентрирана хлороводородна киселина (за корекция на pH)



6.2 Несъвместимости

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

След разтваряне с вода за инжекции, Вориконазол Акордфарма не може да се използва в комбинация с 0,45% (4,5 mg/ml) натриев хлорид инжекционен разтвор и натриев лактат за интравенозна инфузия, поради ниско осмотично налягане.

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 Акордфарма 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: Общо парентерално хранене (TPN) не трябва да се прекъсва, когато се прилага с Вориконазол Акордфарма, 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 Акордфарма. Вориконазол Акордфарма 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

Неотворен: 24 месеца.

След разтваряне

Химичната и физична стабилност по време на използване на разтвори, разредени с 19,0 ml вода за инжекции или с 19,0 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид инфузионен разтвор е доказана за 24 часа при съхранение на стайна температура (15-25°C) и в хладилник (2°C до 8°C).

След допълнително разреждане

Химичната и физична стабилност по време на използване на разтвори, разредени до 0,5 mg/ml и до 5,0 mg/ml при използване на течности, посочени в точка 6.6 е доказана за 24 часа при съхранение на стайна температура (15-25°C) или 48 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2°C до 8°C, освен ако разтварянето/разреждането е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условия на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Един флакон от 30 ml от прозрачно стъкло тип I с хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева капачка с полипропиленова пластмасова пломба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

Прахът се разтваря или с 19 ml вода за инжекции, или с 19 ml 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид, за да се получи обем за изтегляне 20 ml бистър концентрат, съдържащ 10 mg/ml вориконазол. Изхвърлете флакона с Вориконазол Акордфарма, 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 разтвор трябва да бъде изхвърлено. Трябва да се употребяват само бистри разтвори без частици.

За да бъде приложен, необходимия 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 Акордфарма концентрат

Телесно тегло (kg)	Количества Вориконазол Акордфарма концентрат (10 mg/ml), необходими				
	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)	-	-

Пригответеният разтвор може да бъде разреден с:

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен 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
5% (50 mg/ml) глюкоза и 0,9% натриев хлорид инфузионен разтвор

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

Необходими количества от 10 mg/ml Вориконазол Акордфарма концентрат
Приготвеният разтвор може да бъде разреден с:

Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен 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
5% (50 mg/ml) глюкоза и 0,9% натриев хлорид 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

Рег. № 20160171

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

Дата на първо разрешаване: 06.06.2016 г.
Дата на последно подновяване: 31.01.2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2026 г.

