

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки
Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки
Всяка таблетка съдържа 50 mg вориконазол (*voriconazole*).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка съдържа 63 mg лактоза (като монохидрат).

Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки
Всяка таблетка съдържа 200 mg вориконазол (*voriconazole*).

Помощно вещество с известно действие
Всяка таблетка съдържа 251 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели кръгли филмирани таблетки с диаметър приблизително 7,0 mm, с вдлъбнато релефно означение "V50" върху едната страна и гладки от другата страна.

Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели кръгли филмирани таблетки с дължина приблизително 15,6 mm и ширина 7,8 mm, с вдлъбнато релефно означение "V200" върху едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Лечение на инвазивна аспергилоза,

Лечение на кандидемия при пациенти без неутропения,

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

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

Вориконазол Accord трябва да бъде прилаган главно при пациенти с прогресиращи, потенциално животозастрашаващи инфекции.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Вориконазол може да се предлага също като 200 mg прах за инфузионен разтвор и 40 mg/ml прах за перорална суспензия.

Лечение

Възрастни

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

Следващата таблица предлага детайлна информация за препоръчителните дози:

	Интравенозно	Перорално	
		Пациенти с телесно тегло 40 kg или 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).

Адаптиране на дозата (възрастни)

При недостатъчен клиничен отговор на пациента към лечението поддържащата доза може да бъде увеличена до 300 mg два пъти дневно за перорално приложение. При пациенти с телесно тегло под 40 kg пероралната доза може да бъде увеличена до 150 mg два пъти дневно.

При неспособност на пациента да понесе лечение с такава висока доза пероралната доза се намалява стъпаловидно с 50 mg до поддържащата доза от 200 mg два пъти дневно (или 100 mg два пъти дневно при пациенти с телесно тегло под 40 kg).

В случай на профилактична употреба, вижте за справка 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 следния:

	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 популационен фармакокинетичен анализ при 112 имунокомпрометирани педиатрични пациенти на възраст от 2 до <12 години и 26 имунокомпрометирани юноши на възраст от 12 до <17 години.

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

Тези препоръки за перорално дозиране при деца са базирани на проучвания, при които вориконазол е прилаган като прах за перорална суспензия. Биеквивалентността между праха за перорална суспензия и таблетките не е изследвана в педиатрична популация. Предвид предполагаемото ограничено време на преминаване през стомашно-чревния тракт при педиатрични пациенти, абсорбцията на таблетките може да бъде различна при педиатрични в сравнение с възрастни пациенти. Ето защо, се препоръчва употребата на перорална суспензия при деца на възраст от 2 до <12 години.

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 неадекватен, дозата може да бъде повишена със стъпки от 1 mg/kg (или със стъпки от 50 mg, ако първоначално е приложена максималната перорална доза от 350 mg). Ако пациентът не може да понесе лечението, редуцирайте дозата със стъпки от 1 mg/kg (или със стъпки от 50 mg, ако първоначално е приложена максималната перорална доза от 350 mg).

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 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 е същата като при лечение в съответствие с възрастовите групи. Моля, направете справка с таблиците за лечение по-горе.

Продължителност на профилактиката

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

Употребата на вориконазол за профилактика в продължение на повече от 180 дни (6 месеца) изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.1).

Следните инструкции важат както за лечение, така и за профилактика

Адаптиране на дозата

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

Адаптиране на дозата в случай на съвместно приложение

Фенитоин може да бъде приложен едновременно с вориконазол, ако поддържащата перорална доза вориконазол се увеличи от 200 mg на 400 mg два пъти дневно, а при пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg, поддържащата доза се повиши от 100 mg на 200 mg два пъти дневно, вж. точки 4.4 и 4.5.

Ако е възможно, комбинацията на вориконазол с рифабутин трябва да се избягва. Ако комбинацията обаче е крайно необходима, поддържащата доза на вориконазол може да се увеличи от 200 mg на 350 mg два пъти дневно, а при пациенти с телесно тегло по-малко от 40 kg, поддържащата доза се повиши от 100 mg на 200 mg перорално 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 с намали с 50 %, т.е. до 300 mg еднократно дневно. Когато се спре лечението с вориконазол, първоначалната доза на ефавиренц трябва да се възстанови (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на перорално приложения вориконазол не се повлиява при бъбречно увреждане. Следователно при пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане не е необходимо адаптиране на пероралната доза (вж. точка 5.2).

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min. 4-часовият хемодиализен сеанс не отстранява достатъчно количество вориконазол, за да се налага адаптиране на дозата.

Чернодробно увреждане

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

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

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

Вориконазол се свързва с повишение на чернодробните функционални проби и клинични белези на чернодробно увреждане като жълтеница и при пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да бъде употребяван, само ако ползата надвишава потенциалния риск. Пациенти с 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 е

установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но не може да бъде направена препоръка за дозиране.

Начин на приложение

Вориконазол Assord филмирани таблетки трябва да се приемат минимум един час преди или един час след хранене.

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
- ерго-алкалоиди (напр. ерготамин, дихидроерготамин)
- сиролимус
- налоксегол
- толваптан
- финеренон
- венетоклакс: противопоказано е едновременното приложение в началото и по време на фазата на титриране на дозата венетоклакс.

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 Assord на пациенти със свръхчувствителност към други азоли (вж. също точка 4.8).

Сърдечно-съдови

Вориконазол се свързва с удължаване на QTc-интервала. Има редки случаи на *torsades de pointes* при пациенти, приемащи вориконазол, с рискови фактори, които може да са причина за

тях, като анамнеза за кардиотоксична химиотерапия, кардиомиопатия, хипокалиемия и съпътстващи лекарствени продукти. Вориконазол трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с потенциално проаритмични състояния като:

- Вродено или придобито удължаване на QTc-интервала.
- Кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност.
- Синусова брадикардия.
- Съществуващи симптоматични аритмии.
- 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).

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). Отбелязват се примери за чернодробни реакции, настъпващи главно при пациенти със сериозни подлежащи медицински състояния (предимно злокачествени хематологични заболявания). Транзиторни чернодробни реакции, включително хепатит и жълтеница, са настъпили сред пациенти без други идентифицирани рискови фактори. Чернодробната дисфункция обикновено е обратима при прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Проследяване на чернодробната функция

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

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

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

Сериозни дерматологични нежелани реакции

- *Фототоксичност*
Освен това Вориконазол Accord се свързва с фототоксичност, включително реакции като ефелиди, лентиго, актинична кератоза и псевдопорфирия. Препоръчва се всички пациенти, включително децата, да избягват излагане на пряка слънчева светлина по време на лечение с Вориконазол Accord и да вземат мерки, като защитно облекло и слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF).
- *Сквамозноклетъчен кожен карцином (СКК)*
При пациенти, някои от които са съобщили за предходни фототоксични реакции, има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином (включително кожен СКК *in situ* или болест на Bowen). В случай на поява на фототоксични реакции, трябва да се постави на

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

Събития, свързани с надбъбречните жлези

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

Пациентите, получаващи дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (включително инхалаторни кортикостероиди, като будезонит, и интраназални кортикостероиди), трябва да бъдат внимателно проследявани за дисфункция на надбъбречния кортекс както по време на, така и при прекратяване на лечение с вориконазол (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми на синдром на Cushing или надбъбречна недостатъчност.

Дългосрочна терапия

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

Има съобщения за сквамозноклетъчен кожен карцином (СКК) (включително кожен СКК *in situ* или болест на Bowen) във връзка с дългосрочна терапия с Вориконазол Accord (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 Accord 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 папиларен едем (вж. точка 4.8).

Бъбречни нежелани реакции

При тежко болни пациенти, провеждащи лечение с вориконазол, 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 [HSCT]), трябва да бъдат под непосредствено наблюдение по време на лечение с Вориконазол Accord. Може да се обмисли проследяване на серумната амилаза или липаза в тази клинична ситуация.

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 2 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 и при деца, 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 еволюция 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 противогъбични средства.

Фенитоин (CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор)

Препоръчва се внимателно проследяване на фенитоиновите нива при едновременно приложение на фенитоин и вориконазол. Едновременното приложение на вориконазол и фенитоин трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава риска (вж. точка 4.5).

Ефавиренц (CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

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

Гласдегиб (CYP3A4 субстрат)

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

Инхибитори на тирозин киназа (CYP3A4 субстрат)

Очаква се едновременното приложение на вориконазол с инхибитори на тирозин киназа, метаболизирани от CYP3A4, да повиши плазмените концентрации на инхибитора на тирозин киназа и риска от нежелани реакции. Ако съпътстващата употреба не може да се избегне, се

препоръчват намаляване на дозата на инхибитора на тирозин киназа и внимателно клинично проследяване (вж. точка 4.5).

Рифабутин (мощен CYP450 индуктор)

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 CYP450 индуктор; CYP3A4 инхибитор и субстрат)

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

Еверолимус (субстрат на CYP3A4, субстрат на гликопротеин Р)

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, 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 намаляване 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 $AUC_{0-\infty}$ на фентанил, може да е необходимо често проследяване за свързаните с опиати нежелани реакции (включително по-дълго респираторно проследяване).

Дългодействащи опиати (CYP3A4 субстрат)

Намаляване на дозата на оксикодон и други дългодействащи опиати, метаболизирани от CYP3A4 (напр. хидрокодон) трябва да се има предвид при едновременно приложение с вориконазол. Може да се наложи често проследяване за свързаните с опиати нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Флуконазол (CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор)

Едновременно прилагане на перорален вориконазол и перорален флуконазол води до значимо повишаване на C_{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).

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Натрий

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

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, метаболизиращи от тези CYP450 изоензими, по-конкретно за вещества, метаболизиращи чрез CYP3A4, тъй като вориконазол е силен CYP3A4 инхибитор, въпреки че увеличаването на AUC е зависимо от субстрата (вж. таблицата по-долу).

Ако не е уточнено друго, проучванията за лекарствени взаимодействия са проведени при здрави възрастни индивиди от мъжки пол, като е прилагано многократно дозиране до достигане на стационарно състояние с перорален вориконазол от 200 mg два пъти дневно. Тези резултати са релевантни и към други популации и пътища на въвеждане.

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

Таблица с взаимодействия

Взаимодействията между вориконазол и други лекарствени продукти са описани в таблицата по-долу (веднъж дневно като „OD”, 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 ($\leftrightarrow$), под ($\downarrow$) или над ($\uparrow$) границите от 80-125%. Звездата (*) показва двустранно взаимодействие. AUC_t, 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 _t ↑ 23%	Няма корекция на дозата
Омепразол (40 mg QD)* [CYP2C19 инхибитор; CYP2C19 и CYP3A4 субстрати]	Омепразол C _{max} ↑ 116% Омепразол AUC _t ↑ 280% Вориконазол C _{max} ↑ 15% Вориконазол AUC _t ↑ 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-gp субстрат]	Дигоксин C_{max} ↔ Дигоксин AUC_{τ} ↔	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		
Флуклоксацилин [CYP450 индуктор]	Съобщава се за значително понижени плазмени концентрации на вориконазол.	Ако не може да се избегне съпътстващо приложение на вориконазол с флуклоксацилин, 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_{τ} ↔ Вориконазол C_{max} и AUC_{τ} ↔ 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} ↓ 69% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 78% В сравнение с вориконазол 200 mg BID C_{max} на вориконазол ↓ 4% AUC_{τ} на вориконазол ↓ 32% Рифабутин C_{max} ↑ 195% Рифабутин AUC_{τ} ↑ 331% В сравнение с вориконазол 200 mg BID C_{max} на вориконазол ↑ 104% AUC_{τ} на вориконазол ↑ 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} ↓ 93% Вориконазол AUC_{τ} ↓ 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).
Венетоклакс [CYP3A субстрат]	Въпреки че не е проучено, има вероятност вориконазол значимо да повиши плазмените концентрации на венетоклакс.	Съпътстващото приложение на вориконазол е противопоказано при започване и по време на фазата на титриране на дозата венетоклакс (вж. точка 4.3). Необходимо е намаляване на дозата венетоклакс съгласно указанията в информацията за предписване при постоянен ежедневен прием; препоръчва се внимателно проследяване за признаци на токсичност.
Vinca алкалоиди (включително, но не само: винкристин 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 BID вориконазол) [CYP2C9 субстрат] Други перорални кумарини (включително, но не само: фенпрокумон, аценокумарол) [CYP2C9 и CYP3A4 субстрати]	Максималното удължаване на протромбиновото време е приблизително 2 пъти. Въпреки че не е проучвано, вориконазол може да повиши плазмените концентрации на кумарините, което може да доведе до удължаване на протромбиновото време.	Препоръчва се внимателно проследяване на протромбиновото време или други подходящи изследвания на коагулацията, като дозата на антикоагулантите трябва да се коригира съответно
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 ворионазол.	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Фенитоин [CYP2C9 субстрат и мощен CYP450 индуктор] 300 mg QD 300 mg QD (едновременно приложение с ворионазол 400 mg BID)*	Ворионазол C _{max} ↓ 49% Ворионазол AUC _τ ↓ 69% Фенитоин C _{max} ↑ 67% Фенитоин AUC _τ ↑ 81% В сравнение с ворионазол 200 mg BID C _{max} на ворионазол ↑ 34% AUC _τ на ворионазол ↑ 39%	Трябва да се избягва съпътстващата употреба на ворионазол и фенитоин, освен ако ползата надвишава риска. Препоръчва се внимателно проследяване на плазмените нива на фенитоин. Фенитоин може да се прилага едновременно с ворионазол, ако поддържащата дозаворионазол 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 ворионазол 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]	Ворионазол C _{max} ↑ 57% Ворионазол AUC _τ ↑ 79% Флуконазол C _{max} ND Флуконазол AUC _τ ND	Понижената доза и/или честотата на прилагане на ворионазол и флуконазол, които биха елиминирали този ефект, не са установени. Препоръчва се проследяване за свързаните с ворионазол нежелани реакции, ако ворионазол се прилага непосредствено след флуконазол.
Антихистамини		
Астемизол [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на астемизол може да доведат до удължаване на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Терфенадин [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, повишените плазмени концентрации на терфенадин може да доведат до удължаване	Противопоказано (вж. точка 4.3).

	на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	
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> проучвания 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 ненуклеозидни инхибитори на обратната	Не е проучвано клинично. <i>In vitro</i> проучвания показват, че метаболизмът на вориконазол	Внимателно проследяване на всякакви прояви на лекарствена токсичност

транскриптаза (NNRTI) (включително, но не само: делавирдин, невирапин)* [CYP3A4 субстрати, инхибитори или CYP450 индуктори]	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.	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: триазолам, 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 на QTc интервала и редки прояви на <i>torsades de pointes</i> .	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Потенциатори на трансмембрания регулатор на проводимостта при кистозна фиброза		

Сиролимус (2 mg единична доза)	В независимо публикувано проучване $C_{\max}$ на сиролимус $\uparrow$ 6,6-пъти $AUC_{0-\infty}$ на сиролимус $\uparrow$ 11пъти	Едновременното приложение на вориконазол и сиролимус е противопоказано (вж. точка 4.3).
Такролимус (0,1 mg/kg единична доза)	$C_{\max}$ на такролимус $\uparrow$ 117% AUC_t на такролимус $\uparrow$ 221%	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>
Микофенолова киселина (1 g единична доза) [субстрат на UDP глюкоронил трансфераза]	Микофенолова киселина $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ Микофенолова киселина AUC_t	Няма корекции на дозата
Антидислипидемични лекарства/инхибитори на HMG-CoA редуктаза		
Статини (напр., ловастатин) [CYP3A4 субстрати]	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.	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.
Нестероидни селективни антагонисти на минералкортикоидния рецептор		
Финеренон [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на финеренон.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)		
[CYP2C9 субстрати]		
Ибупрофен (400 mg единична доза)	S-ибупрофен $C_{\max}$ $\uparrow$ 20% S-ибупрофен $AUC_{0-\infty}$ $\uparrow$ 100%	Препоръчва се често проследяване за нежелани реакции и токсичност, свързани с НСПВС. Може да е необходимо намаляване на дозата на НСПВС.
Диклофенак (50 mg единична доза)	Диклофенак $C_{\max}$ $\uparrow$ 114% Диклофенак $AUC_{0-\infty}$ $\uparrow$ 78%	
Опиоиди		
Дългодействащи опиоиди [CYP3A4 субстрати]	В независимо публикувано проучване $C_{\max}$ на оксикодон $\uparrow$ 1,7пъти $AUC_{0-\infty}$ на оксикодон $\uparrow$ 3,6-пъти	Трябва да се обмисли намаляване на дозата на оксикодон и други дългодействащи опиоиди,

Оксикодон (10 mg единична доза)		метаболизирани чрез CYP3A4 (напр., хидрокодон). Може да е необходимо често проследяване на свързани с опиатите нежелани реакции.
Метадон (32-100 mg ВД) [CYP3A4 субстрат]	R-метадон (активен) C_{max} ↑ 31% R-метадон (активен) AUC_t ↑ 47% S-метадон C_{max} ↑ 65% S- метадон AUC_t ↑ 103%	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.
Краткодействащи опиоиди [CYP3A4 субстрати] Алфентанил (20 µg/kg единична доза, прилагана едновременно с налоксон) Фентанил (5 µg/kg единична доза)	В независимо публикувано проучване $AUC_{0-\infty}$ на алфентанил ↑ 6 пъти В независимо публикувано проучване $AUC_{0-\infty}$ на фентанил ↑ 1,34 пъти	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.
Антагонисти на опиоидните рецептори		
Налоксегол [CYP3A4 субстрат]	Въпреки че не е проучвано, съществува вероятност вориконазол да повиши значително плазмените концентрации на налоксегол.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
Перорални контрацептиви		
Перорални контрацептиви* [CYP3A4 субстрат; CYP2C19 инхибитор] Норетистерон/ етинилестрадиол (1 mg/0,035 mg QD)	Етинилестрадиол C_{max} ↑ 36% Етинилестрадиол AUC_t ↑ 61% Норетистерон C_{max} ↑ 15% Норетистерон AUC_t ↑ 53% Вориконазол C_{max} ↑ 14% Вориконазол AUC_t ↑ 46%	Препоръчва се проследяване за нежелани реакции, свързани с пероралните контрацептиви, в допълнение към тези на вориконазол.
Стероиди		
Кортикостероиди Преднизолон (60 mg единична доза) [CYP3A4 субстрат]	Преднизолон C_{max} ↑ 11% Преднизолон $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Няма корекция на дозата Пациентите, получаващи дългосрочно лечение с вориконазол и кортикостероиди (включително инхалаторни кортикостероиди, напр. будезонид, и интраназални 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 [CYP3A 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 информация за употребата на вориконазол при бременни жени.

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

Вориконазол Accord не трябва да бъде прилаган по време на бременност, освен ако ползата при майката отчетливо надвишава потенциалния риск за плода.

Жени в детеродна възраст

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

Кърмене

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

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 Accord 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 лекарствени реакции са били зрително увреждане, пирексия, обрив, повръщане, гадене, диария, главоболие, периферен оток, абнормни чернодробни функционални тестове, респираторен дистрес и абдоминална болка.

Тежестта на нежеланите лекарствени реакции е била като цяло лека до умерена. При анализа на данните за безопасност не са установени клинично значими различия по отношение на възраст, раса или пол.

Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблицата по-долу, като се има предвид, че повече от проучванията са били открити, са включени всички нежелани лекарствени реакции с причинно-следствена връзка и 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 $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		синусит	псевдомембранозен колит		
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		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, хипотиреоидизъм	хипертиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	периферен оток	хипогликемия, хипокалиемия, хипонатриемия			
Психични нарушения		депресия, халюцинации, тревожност, безсъние, възбуда, състояние на объркваност			

Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на 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 , окулологична 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- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив	ексфолиативен дерматит, алопеция, макулопапулозен обрив, пруритус, еритем, фототоксичност**	синдром на Stevens- Johnson ⁸ , 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 последствия. Зрителните увреждания вероятно са свързани с по-високи плазмени концентрации и/или дози.

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

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

Дерматологични реакции

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

Ако пациент развие обрив, те трябва да бъдат често проследявани и Вориконазол Accord да бъде спряно, ако лезиите прогресират. Съобщава се за реакции на фоточувствителност като ефелиди, лентиго и актинична кератоза, особено при дълготрайно лечение (вж. точка 4.4).

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

Чернодробни функционални проби

Общата честота на повишенията в трансаминазите >3 x 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 в сборните проучвания за терапевтична и профилактична употреба. Отклоненията в чернодробните функционални проби са претърпели обратно развитие както или по време на лечението без адаптиране на дозата, така и след адаптиране на дозата, включително и спиране на лечението.

Вориконазол се свързва със случаи на сериозна чернодробна токсичност при пациенти с други сериозни подлежащи състояния. Това включва случаи на жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност, водеща до смърт (вж. точка 4.4).

Профилактика

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

Педиатрична популация

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания е имало 3 случая на случайно предозиране. Всичките са настъпили при педиатрични пациенти, които са получили до пет пъти по-голяма от препоръчаната интравенозна доза вориконазол. Съобщава се за единична реакция на фотофобия с продължителност 10 минути.

Няма известен антидот на вориконазол.

Клирънсът на вориконазол при хемодиализа е 121 ml/min В случай на предозиране хемодиализата може да помогне за отстраняване на вориконазол от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антимикотици за системно приложение – триазололи и тетразололи производни; АТС код: J02AC03

Механизъм на действие

Вориконазол е триазолов противогъбичен агент. Първичният механизъм на действие на вориконазол е инхибиране на гъбичното цитохром Р450-медирано 14 алфа-ланостерол деметилиране, основна стъпка при ергостероловия биосинтез при гъбите. Акумулирането на 14 алфа-метилстероли корелира с последващата загуба на ергостерол в гъбичната клетъчна мембрана и може да бъде отговорно за противогъбичната 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

Проби за гъбични култури и други специфични лабораторни изследвания (серологични, хистопатологични) трябва да бъдат взети преди започване на лечението с цел изолиране и идентифициране на причиняващите микроорганизми. Лечението може да бъде започнато преди получаване на резултатите от културите и другите лабораторни изследвания, но след

получаване на тези резултати лечението на инфекцията трябва да бъде адаптирано по съответния начин.

Най-честите причинители на инфекции при човека включват *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei*, като при всички вориконазол обикновено показва минимална инхибираща концентрация (МИК) по-ниска от 1 mg/l.

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

Гранични стойности за изпитване за чувствителност

Тълкувателните критерии за MIC (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.* В рандомизирано, многоцентрово открито проучване при 277 имунокомпрометирани пациенти, лекувани в продължение на 12 седмици, е установено, че първичното лечение на острата инвазивна аспергилоза с вориконазол е ефикасно и свързано с по-добра преживяемост спрямо конвенционалното лечение с амфотерицин В. 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 дена).

Задоволителен цялостен отговор (пълно или частично обратно развитие на всички съответстващи на заболяването симптоми и белези и първоначално установени рентгенови/бронхоскопски промени) е наблюдаван при 53% от лекуваните с вориконазол пациенти в сравнение с 31% от пациентите, лекувани с амфотерицин В. Преживяемостта към 84-ия ден е статистически значимо по-висока при вориконазол, отколкото при сравнителното лечение, а по отношение на времето до настъпване на смърт и времето до прекъсване на лечението поради прояви на токсичност, проучването показва клинична и статистически значима полза от вориконазол.

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 трансплантата, и в частност при мозъчни инфекции (обикновено свързани с почти 100% смъртност).

Проучванията са включвали аспергилоза на мозъка, синусите, белите дробове и дисеминирана аспергилоза при пациенти с трансплатация на костен мозък и солидни органи, злокачествени хематологични заболявания, рак и СПИН.

Кандидемия при пациенти без неутропения

Ефикасността на вориконазол в сравнение с терапевтична схема, включваща амфотерицин В, последван от флуконазол при първично лечение на кандидемия е демонстрирана в отворено сравнително проучване. В проучването са включени триста и седемдесет пациента без неутропения (на възраст над 12 години) с документирана кандидемия, 248 от които са били лекувани с вориконазол. Девет пациента в групата, лекувана с вориконазол и 5 в групата, лекувана с амфотерицин В, последван от флуконазол, са имали микологично доказана инфекция на дълбоките тъкани. Пациенти с бъбречна недостатъчност са били изключени от това проучване. Средната продължителност на лечението е била 15 дни и в двете терапевтични рамена. В първичния анализ успешният терапевтичен отговор (оценката е направена от Комисия за анализ на данните (*Data Review Committee* [DRC]) на слъпо 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 крайния срок, позволяващ оценка на резултатите (в края на лечението или 2, 6 или 12 седмици след края на лечението) вориконазол и терапевтичния режим, включващ амфотерицин В, последван от флуконазол, са показали терапевтичен успех при съответно 65% и 71% от пациентите. Оценката на изследователя за успешен резултат във всеки от тези срокове е показана в следващата таблица.

Срок	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%)

Сериозни рефрактерни *Candida* инфекции

Проучването включва 55 пациенти със сериозни рефрактерни системни *Candida* инфекции (включително кандидемия, дисеминирана и други инвазивни кандидози), при които предходно антимикотично 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, не принадлежащи към *C. albicans*, успешен резултат е отчетен при 3/3 случая с *C. krusei* (пълен отговор) и при 6/8 случая с *C. glabrata* (5 с пълен отговор, 1 с частичен отговор) инфекции. Данните за клинична ефикасност са подкрепени от ограничени данни за чувствителност.

Scedosporium и *Fusarium* инфекции

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

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

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

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

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

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

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-стой- ност
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 (MITT) включва 40 пациенти с предшестваща ИГИ, от които 31 с аспергилоза, 5 с кандидоза и 4 с други ИГИ. Медианната продължителност на профилактика с изпитваното лекарство е 95,5 дни в групата на модифицираната предвидена за лечение популация (MITT).

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

Продължителност на лечението

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

Педиатрична популация

Петдесет и трима педиатрични пациенти на възраст от 2 до <18 години са лекувани с вориконазол в условията на две проспективни, открити, несравнителни, многоцентрови клинични изпитвания. В едното проучване са участвали 31 пациенти с възможна, доказана или вероятна инвазивна аспергилоза (IA), от които 14 пациенти са имали доказана или вероятна IA и са били включени в MITT анализите за ефикасност. Във второто проучване са били включени

22 пациенти с инвазивна кандидоза, включваща кандидемия (ИСС) и езофагеална кандидоза (ЕС), при които се е изисквало или първично, или спасително лечение, като от тях 17 са били включени в МПТТ анализите за ефикасност. При пациенти с ІА 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 ІСС степента на глобален отговор в края на лечението е била 85,7% (6/7), а при пациенти с ЕС – 70% (7/10). Общата степен на отговор (сборно за ІСС и ЕС) е била 88,9% (8/9) при тези на възраст 2 до <12 години и 62,5% (5/8) при тези на възраст 12 до <18 години.

Клинични проучвания, изследващи влиянието върху QTc-интервала

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Основни фармакокинетични характеристики

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

Фармакокинетиката на вориконазол има нелинеен характер 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.

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 pH на стомаха.

Разпределение

Обемът на разпределение при стационарни концентрации на вориконазол се изчислява на 4,6 L/kg, което предполага екстензивно разпределение в тъканите. Свързването с плазмените протеини е 58%.

Пробите от гръбначно-мозъчна течност на осем пациенти, включени в програми с милосърдна цел (*compassionate use programs*), са показали установими концентрации от вориконазол при всички пациенти.

Биотрансформация

In vitro проучвания показват, че вориконазол се метаболизира от чернодробните цитохром P450 изоензими CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4.

Различията във фармакокинетиката на вориконазол между отделните индивиди са големи.

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 метаболитатори. При бялата и черна раса, честотата на лошите метаболитатори е 3-5%. Проучвания, проведени при здрави индивиди от бялата раса и Япония сочат, че лошите метаболитатори показват средно 4 пъти по-висока експозиция (AUC_t) на вориконазол, отколкото съответните им хомозиготни екстензивни метаболитатори. Лица, които са хетерозиготни екстензивни метаболитатори, показват средно 2 пъти по-висока експозиция на вориконазол, отколкото техните хомозиготни екстензивни метаболитатори.

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_t при здрави млади жени са били съответно с 83 % и 113 % по-високи, отколкото при здрави млади мъже (18-45 години). В същото проучване не са били наблюдавани сигнификантни разлики между стойностите на C_{max} и AUC_t на здрави мъже в старческа възраст и здрави жени в старческа възраст (≥ 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.

Пациенти в старческа възраст

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

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

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

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

Бъбречно увреждане

В едно проучване с еднократна перорална доза (200 mg) при лица с нормална бъбречна функция и леко (креатининов клирънс 41-60 ml/min) до тежко (креатининов клирънс < 20 ml/min) бъбречно увреждане, фармакокинетиката на вориконазол не е била значимо повлияна от бъбречното увреждане. Свързването на вориконазол с плазмените протеини е било сходно при лица с различни степени на бъбречно увреждане (вж. в 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 понижение 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

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Прежелатинирано нишесте
Кроскармелоза натрий
Повидон
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (Е 171)
Лактоза монохидрат
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Алуминиеви блистери в картонени кутии с 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 или 100 филмирани таблетки или единична доза PVC/алуминиев блистер в опаковки от 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 или 100x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки
EU/1/13/835/001- 009,
EU/1/13/835/019-024

Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки
EU/1/13/835/010-018,
EU/1/13/835/025-030

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

Дата на първо разрешаване: 16 май 2013
Дата на първо подновяване: 8 февруари 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Малта

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice,
Полша

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Нидерландия

Accord Healthcare single member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на п ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**
- Сигнална карта на пациента за фототоксичност и СКК:
 - Напомня на пациентите за риска от фототоксичност и кожен СКК по време на лечението с вориконазол.
 - Напомня на пациентите кога и как да съобщават съответните признаци и симптоми на фототоксичност и рак на кожата.
 - Напомня на пациентите да предприемат действия за свеждане до минимум на риска от кожни реакции и кожен СКК (като избягват излагане на пряка слънчева светлина, използват слънцезащитни продукти и предпазно облекло) по време на лечението с вориконазол и да информират медицинските специалисти, ако получат съответните кожни аномалии.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (Блистер за 50 mg филмирани таблетки – опаковка по 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки
Вориконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
10x1 филмирани таблетки
14x1 филмирани таблетки
28x1 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
56x1 филмирани таблетки
100x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/835/001 2 филмирани таблетки
EU/1/13/835/002 10 филмирани таблетки
EU/1/13/835/003 14 филмирани таблетки
EU/1/13/835/004 20 филмирани таблетки
EU/1/13/835/005 28 филмирани таблетки
EU/1/13/835/006 30 филмирани таблетки
EU/1/13/835/007 50 филмирани таблетки
EU/1/13/835/008 56 филмирани таблетки
EU/1/13/835/009 100 филмирани таблетки
EU/1/13/835/019 10x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/020 14x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/021 28x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/022 30x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/023 56x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/024 100x1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Вориконазол Accord #50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер (Блистер фолио за 50 mg филмирани таблетки (за всички блистерни опаковки))

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки
Вориконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка (Блистерна опаковка за 200 mg филмирани таблетки – опаковка по 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки
Вориконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg вориконазол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация, прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
10x1 филмирани таблетки
14x1 филмирани таблетки
28x1 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
56x1 филмирани таблетки
100x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/835/010 2 филмирани таблетки
EU/1/13/835/011 10 филмирани таблетки
EU/1/13/835/012 14 филмирани таблетки
EU/1/13/835/013 20 филмирани таблетки
EU/1/13/835/014 28 филмирани таблетки
EU/1/13/835/015 30 филмирани таблетки
EU/1/13/835/016 50 филмирани таблетки
EU/1/13/835/017 56 филмирани таблетки
EU/1/13/835/018 100 филмирани таблетки
EU/1/13/835/025 10x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/026 14x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/027 28x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/028 30x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/029 56x1 филмирани таблетки
EU/1/13/835/030 100x1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Вориконазол Accord #200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер (Блистер фолио за 200 mg филмирани таблетки (за всички блистерни опаковки))

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки
Вориконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки Вориконазол (Voriconazole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Вориконазол Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Вориконазол Accord
3. Как да приемате Вориконазол Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Вориконазол Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Вориконазол Accord и за какво се използва

Вориконазол Accord съдържа активното вещество вориконазол. Вориконазол Accord е противогъбичен лекарствен продукт. Той действа, като унищожават или спира растежа на гъбичките, които причиняват инфекции.

Той се използва за лечение на пациенти (възрастни и деца на възраст над 2 години) с:

- инвазивна аспергилоза (вид гъбична инфекция, дължаща се на *Aspergillus sp.*),
- кандидемия (друг вид гъбична инфекция, дължаща се на *Candida sp.*) при ненеутропенични пациенти (пациенти, при които не се наблюдава абнормно понижен брой на белите кръвни клетки),
- сериозни инвазивни инфекции с *Candida sp.*, когато гъбичките са резистентни към флуконазол (друг противогъбичен лекарствен продукт),
- сериозни гъбични инфекции, причинени от *Scedosporium sp.* или *Fusarium sp.* (два различни вида гъбички).

Вориконазол Accord е предназначен за пациенти с влошаващи се, възможно животозастрашаващи гъбични инфекции.

Профилактика на гъбични инфекции при пациенти с висок риск, на които е трансплантиран костен мозък.

Това лекарство трябва да се приема само под лекарски контрол.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Вориконазол Accord

Не приемайте Вориконазол Accord

Ако сте алергични към вориконазол или към някоя от останалите съставки на това лекарство

(изброени в точка 6).

Много важно е да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате в момента или сте приемали преди това други лекарства, дори и такива, които се купуват без рецепта или растителни лекарствени продукти.

Лекарствата, включени в следващия списък не трябва да бъдат употребявани по време на курса на лечение с Вориконазол Accord:

- Терфенадин (използва се при алергия)
- Астемизол (използва се при алергия)
- Цизаприд (използва се при стомашни проблеми)
- Пимозид (използва се за лечение на психични заболявания)
- Хинидин (използва се при неравномерно биене на сърцето)
- Ивабрадин (използва се при симптоми на хронична сърдечна недостатъчност)
- Рифампицин (използва се за лечение на туберкулоза)
- Ефавиренц (използва се за лечение на HIV инфекция) в дози от 400 mg и нагоре веднъж дневно
- Карбамазепин (използва се при лечение на припадъци)
- Фенобарбитал (използва се при тежко безсъние и припадъци)
- Ерго-алкалоиди (напр. ерготамин, дихидроерготамин; използват се при мигрена)
- Сиролимус (използва се при пациенти с трансплантация на органи)
- Ритонавир (използва се за лечение на HIV инфекция) в дози от 400 mg и повече два пъти дневно
- Жълт кантарион (растителна добавка)
- Налоксегол (използва се за лечение на запек, особено предизвикан от болкоуспокояващи лекарства, наречени опиоиди (напр. морфин, оксикодон, фентанил, трамадол, кодеин)
- Толваптан (използва се за лечение на хипонатриемия (ниски нива на натрий в кръвта) или за забавяне на влошаването на бъбречната функция при пациенти с поликистозна бъбречна болест)
- Луразидон (използва се за лечение на депресия)
- Финеренон (използва се за лечение на хронично бъбречно заболяване)
- Венетоклак (използва се за лечение на пациенти с хронична лимфоцитна левкемия - ХЛЛ)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Вориконазол Accord, ако:

- сте имали алергична реакция към други азоли.
- страдате или сте страдали от чернодробно заболяване. Ако имате чернодробно заболяване, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза Вориконазол Accord. Вашият лекар също така трябва да проследява чернодробната Ви функция чрез кръвни тестове, докато се лекувате с Вориконазол Accord.
- Ви е известно, че имате кардиомиопатия, неравномерен сърдечен ритъм, забавен сърдечен ритъм или нарушения в електрокардиограмата (ЕКГ), наречени „синдром на удължения QTc-интервал”.

Трябва да избягвате всякаква слънчева светлина и излагане на слънце по време на лечението. Важно е да покривате частите от кожата, които са изложени на слънчева светлина и да използвате слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF), тъй като чувствителността на кожата към слънчевите УВ лъчи може да се повиши. Тя може допълнително да се засили от други лекарства, които повишават чувствителността на кожата към слънчева светлина, като метотрексат. Тези предпазни мерки важат и за децата.

Докато се лекувате с Вориконазол Accord:

- Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите:
 - слънчево изгаряне;
 - тежък кожен обрив или мехури
 - болка в костите.

Ако развиете кожни нарушения като гореописаните, Вашият лекар може да Ви насочи към дерматолог, който след консултация може да прецени, че е важно да Ви преглеждат редовно. Съществува малка вероятност при дългосрочната употреба на Вориконазол Accord да се развие кожен рак.

Ако развиете признаци на надбъбречна недостатъчност – състояние, при което надбъбречните жлези не произвеждат достатъчно количество от определени стероидни хормони, като кортизол, което може да доведе до симптоми, като: хронична или продължителна умора, мускулна слабост, загуба на апетит, загуба на тегло, коремна болка, кажете на Вашия лекар.

Ако развиете признаци на синдром на Кушинг, при който организъмът произвежда прекалено много от хормона кортизол, което може да доведе до симптоми, като: наддаване на тегло, мастна гърбица между раменете, заоблено лице, потъмняване на кожата на стомаха, бедрата, гърдите и ръцете, изтъняване на кожата, лесно кръвонасядане, повишена кръвна захар, прекомерно окосмяване, прекомерно изпотяване, моля, информирайте Вашия лекар.

Вашият лекар трябва да проследява функционирането на черния Ви дроб и бъбреците чрез кръвни тестове.

Деца и юноши

Вориконазол Accord не трябва да се прилага на деца на възраст под 2 години.

Други лекарства и Вориконазол Accord

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Някои лекарства, приети по едно и също време с Вориконазол Accord, могат да повлияят на действието на Вориконазол Accord или Вориконазол Accord може да повлияе на тяхното действие.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следните лекарства, тъй като лечение с Вориконазол Accord по същото време трябва да се избягва, ако това е възможно:

- Ритонавир (използва се за лечение на HIV инфекция) в дози от 100 mg два пъти дневно
- Гласдегид (използван за лечение на рак) – ако е необходимо да използвате двете лекарства, Вашият лекар ще проследява често Вашия сърдечен ритъм

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следващите лекарства, тъй като лечение с Вориконазол Accord по същото време трябва да се избягва, ако това е възможно и може да се наложи адаптиране на дозата на вориконазол:

- Рифабутин (използва се за лечение на туберкулоза). Ако вече се лекувате с рифабутин, ще бъде необходимо да се проследяват Вашите кръвни показатели и нежелани реакции към рифабутин.
- Фенитоин (използва се за лечение на епилепсия). Ако вече се лекувате с фенитоин, по време на лечението с Вориконазол Accord ще е необходимо проследяване на концентрацията на фенитоин в кръвта Ви и може да се наложи корекция на дозата.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате което и да е от следващите лекарства, тъй като може да се наложи корекция на дозата или проследяване с цел проверка дали лекарствата и/или Вориконазол Accord все още имат желания ефект:

- Варфарин и други антикоагуланти (напр. фенпрокумон, аценокумарол; използват се за забавяне на съсирването на кръвта)
- Циклоспорин (използва се при пациенти с трансплантация на органи)
- Такролимус (използва се при пациенти с трансплантация на органи)
- Сулфанилурейни средства (напр. толбутамид, глипизид и глибурид) (използват се при диабет)
- Статини (напр. аторвастатин, симвастатин) (използват се за понижаване на холестерола)
- Бензодиазепини (напр. мидазолам, триазолам) (използват се при тежко безсъние и стрес)
- Омепразол (използва се за лечение на язва)
- Перорални контрацептиви (ако приемате Вориконазол Accord докато използвате перорални контрацептиви може да имате нежелани реакции като гадене и менструални нарушения)
- Винка алкалоиди (напр. винкристин и винбластин) (използват се при лечение на рак)
- Инхибитори на тирозин киназа (напр. акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кобиметиниб, дабрафениб, дазатиниб, нилотиниб, сунитиниб, ибрутиниб, рибоциклиб) (използвани за лечение на рак)
- Третиноин (използван за лечение на левкемия)
- Индинавир и други HIV протеазни инхибитори (използват се за лечение на HIV инфекция)
- Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц, делафирдин, невирапин) (използват се за лечение на HIV инфекция) (някои дози ефавиренц НЕ могат да се прилагат едновременно с Вориконазол Accord)
- Метадон (използва се за лечение на пристрастяване към хероин)
- Алфентанил и фентанил, и други краткодействащи опиати като суфентанил (обезболяващи, използвани в хирургични процедури)
- Оксикодон и други дългодействащи опиати като хидрокодон (използван при умерена до силна болка)
- Нестероидни противовъзпалителни средства (например ибупрофен, диклофенак) (използват се за лечение на болка и възпаление)
- Флуконазол (прилаган при гъбични инфекции)
- Еверолимус (прилаган при лечение на рак на бъбреците в напреднал стадий и при пациенти с трансплантации)
- Летермовир (прилаган за предотвратяване на заболяване, причинено от цитомегаловирус (CMV) след трансплантация на костен мозък)
- Ивакафтор (използва се за лечение на кистозна фиброза)
- Флуклоксацилин (антибиотик, използван за лечение на бактериални инфекции)

Бременност и кърмене

Вориконазол Accord не трябва да бъде приеман по време на бременност освен по лекарско предписание. При жени в детеродна възраст се препоръчва употреба на ефективни противозачатъчни средства. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забременеете по време на лечение с Вориконазол Accord.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Вориконазол Accord може да предизвика замъглено виждане или неприятна чувствителност към светлина. Ако имате такива прояви, не шофирайте или не работете с инструменти или машини. Обърнете се към Вашия лекар, ако получите такива оплаквания.

Вориконазол Accord съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашият лекар преди да приемете Вориконазол Accord.

Вориконазол Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка от 50 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка от 200 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Вориконазол Accord

Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи Вашата доза в зависимост от телесното тегло и вида на инфекцията, която имате.

Препоръчителната доза при възрастни (включително пациенти в старческа възраст) е следната:

	Таблетки	
	Пациенти с телесно тегло 40 kg или повече	Пациенти с телесно тегло под 40 kg
Доза за първите 24 часа (натоварваща доза)	400 mg на всеки 12 часа за първите 24 часа	200 mg на всеки 12 часа за първите 24 часа
Доза след първите 24 часа (поддържаща доза)	200 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно

В зависимост от Вашия отговор към лечението Вашият лекар може да увеличи дневната доза до 300 mg два пъти дневно.

Лекарят може да реши да увеличи дозата, ако имате лека до умерена цироза.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза при деца и юноши е следната:

	Таблетки	
	Деца на възраст от 2 до под 12 години и юноши на възраст от 12 до 14 години, с тегло под 50 kg	Юноши на възраст от 12 до 14 години, с тегло 50 kg или повече; всички юноши на възраст над 14 години
Доза за първите 24 часа (натоварваща доза)	Вашето лечение ще започне под формата на инфузия	400 mg на 12 часа през първите 24 часа
Доза след първите 24 часа (поддържаща доза)	9 mg/kg два пъти дневно (максимална доза 350 mg два пъти дневно)	200 mg два пъти дневно

В зависимост от Вашия отговор на лечението, лекарят Ви може да повиши или понижи дневната доза.

Таблетки трябва да се дават, само ако детето е в състояние да гълта таблетки.

Приемайте Вашата таблетка поне един час преди или един час след хранене. Глътнете таблетката цяла с малко вода.

Ако Вие или Вашето дете приемате Вориконазол Accord за профилактика на гъбична инфекция, Вашият лекар може да спре да Ви дава Вориконазол Accord, в случай че Вие или Вашето дете развиете свързани с лечението нежелани реакции.

Ако сте приели повече от необходимата доза Вориконазол Accord

Ако сте приели повече таблетки от предписаното (или ако някой друг приеме от Вашите таблетки), Вие трябва да потърсите медицински съвет или да отидете до най-близкото спешно отделение незабавно. Вземете с Вас кутията с Вориконазол Accord таблетки. Може да изпитате необичайна непоносимост към светлина, в резултат от приемане на повече Вориконазол Accord от необходимото.

Ако сте пропуснали да приемете Вориконазол Accord

Важно е да приемате редовно Вашите таблетки Вориконазол Accord по едно и също време всеки ден. Ако пропуснете да вземете една доза, вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Вориконазол Accord

Доказано е, че приемът на всички дози в точното време може да увеличи значително ефективността на Вашето лекарство. Следователно е важно, освен ако Вашият лекар не Ви инструктира да спрете лечението, да продължавате да вземате Вориконазол Accord точно по начина описан по-горе.

Продължавайте да приемате Вориконазол Accord, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете. Не спирайте лечението по-рано, защото е възможно инфекцията Ви да не бъде излекувана. При пациентите с отслабена имунна система или тези с упорити инфекции, може да се наложи по-продължително лечение, за да се предотврати повторно развитие на инфекцията.

Ако лечението с Вориконазол Accord бъде спряно от Вашия лекар, Вие няма да усетите никакви ефекти.

Ако имате никакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако изобщо се появят нежелани реакции, най-вероятно е те да бъдат незначителни и временни. Някои от тях, обаче, могат да бъдат сериозни и да изискват медицински грижи.

Сериозни нежелани реакции – спрете приема на Вориконазол Accord и незабавно потърсете лекар

- Обрив
- Жълтеница; промени в кръвните тестове за чернодробната функция
- Възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба.

Други нежелани реакции

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души:

- Зрителни увреждания (промени в зрението, включващи замъглено зрение, промени в цветното зрение, необичайна непоносимост към визуалното възприемане на светлина,

цветна слепота, увреждане на окото, виждане на ореоли около светлинни източници, нощна слепота, люлеещи се образи, виждане на проблясъци, зрителна аура, намалена зрителна острота, виждане с повишена яркост на образите, загуба на част от обичайното зрително поле, виждане на петна пред очите))

- Треска
- Обрив
- Гадене, повръщане, диария
- Главоболие
- Отоци по крайниците
- Болки в стомаха
- Затруднено дишане
- Повишени чернодробни ензими

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души:

- Възпаление на синусите, възпаление на венците, втрисане, слабост
- Нисък брой (включително тежки случаи) на червените (понякога свързани с имунни механизми) и/или белите кръвни клетки (понякога с повишена температура), нисък брой на клетки, наречени тромбоцити, които помагат на кръвта да се съсери
- Ниска кръвна захар, ниско ниво на калий в кръвта, ниско ниво на натрий в кръвта
- Безпокойство, депресия, обърканост, възбуда, неспособност да заспите, халюцинации
- Гърчове, треперене или неконтролирани мускулни движения, изтръпване или необичайни усещания по кожата, повишен мускулен тонус, сънливост, замаяност
- Кръвоизлив в очите
- Проблеми със сърдечния ритъм, включително много забързан сърдечен ритъм, много забавен сърдечен ритъм, припадъци, ниско кръвно налягане, възпаление на вените (което може да бъде свързано с образуване на съсирек)
- Остро затруднено дишане, болка в гърдите, подуване на лицето (устата, устните и около очите), задръжка на течност в белите дробове
- Запек, лошо храносмилане, възпаление на устните
- Жълтеница, възпаление на черния дроб, чернодробно увреждане
- Кожни обриви, които могат да доведат до тежко състояние с образуване на мехури и лющене на кожата, което се характеризира с плосък, червен участък на кожата, покрит с малки, сливащи се една с друга подутини
- Сърбеж
- Опадане на косата
- Болка в гърба
- Бъбречна недостатъчност, кръв в урината, промени в тестове за бъбречната функция
- Слънчево изгаряне или тежка кожна реакция след излагане на светлина или слънце
- Рак на кожата

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души:

- Грипоподобни симптоми, дразнене и възпаление на стомашно-чревния тракт, възпаление на стомашно-чревния тракт, причиняващо свързана с антибиотичното лечение диария; възпаление на лимфните съдове
- Възпаление на тънката тъкан, която обвива коремната стената и покрива коремните органи
- Увеличени лимфни жлези (понякога болезнени), костномозъчна недостатъчност, повишен брой еозинофили
- Потисната функция на надбъбречната жлеза, намалена функция на щитовидната жлеза
- Нарушена мозъчна функция, Паркинсон-подобни симптоми, увреждане на нерви, което води до изтръпване, болки, мравучкане или парене в дланите или стъпалата
- Проблеми с равновесието или координацията
- Оток на мозъка

- Двойно зрение, сериозни състояния на очите, които включват: болка и възпаление на очите и клепачите, необичайни движения на очите, увреждане на зрителния нерв, което води до нарушено зрение, подуване на зрителния диск
- Намалена чувствителност към допир
- Извратен вкус
- Затруднено чуване, звънене в ушите, световъртеж
- Възпаление на някои вътрешни органи – панкреас и дванайсетопръстник, оток и възпаление на езика
- Увеличен черен дроб, чернодробна недостатъчност, заболяване на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- Възпаление на ставите, възпаление на вените до кожата повърхност (което може да е свързано с образуването на кръвен съсирек)
- Възпаление на бъбреците, белтък в урината, бъбречно увреждане
- Силно ускорена сърдечна дейност или прескачане на сърцето, понякога с неритмични електрически импулси
- Отклонение в електрокардиограмата (ЕКГ)
- Повишен холестерол в кръвта, повишена урея в кръвта
- Алергични кожни реакции (в някои случаи тежки), включително животозастрашаващо кожно заболяване, което причинява болезнени мехури и лезии по кожата и лигавиците, особено в устата; възпаление на кожата; копривна треска; слънчево изгаряне или тежка кожна реакция след излагане на светлина или слънце; зачервяване и дразнене на кожата; промяна на цвета на кожата до червено или пурпурно, което може да е причинено от нисък брой тромбоцити; екзема
- Реакции на мястото на инфузията
- Алергична реакция или засилен имунен отговор
- Възпаление на обвивката на костта

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души:

- Свръхактивна щитовидна жлеза
- Увреждане на мозъчната функция, което е сериозно усложнение на чернодробно заболяване
- Загуба на повечето от влакната на очния нерв, помътняване на роговицата, неволево движение на окото
- Булозна чувствителност
- Нарушение, при което имунната система на организма атакува части от периферната нервна система
- Проблеми със сърдечния ритъм или проводимостта на сърцето (появява се животозастрашаващи)
- Животозастрашаваща алергична реакция
- Нарушение на системата на кръвосъсирване
- Алергични кожни реакции (появява се тежки), включващи бързо подуване (оток) на дермата (един от слоевете на кожата), подкожната тъкан, лигавиците и подлигавичните тъкани; сърбящи или болезнени участъци със задебелена, зачервена кожа със сребристи кожни люспи; дразнене на кожата и лигавиците; животозастрашаващо кожно заболяване, което причинява отлепване на големи участъци от епидермиса – най-външния кожен слой – от лежащите под него слоеве на кожата
- Малки, сухи, люспести участъци по кожата понякога удебелени с шипове или „рогчета“

Нежелани реакции с неизвестна честота:

- Лунички и пигментни петна

Други значителни нежелани реакции, чиято честота е неизвестна, но трябва да се съобщават на Вашия лекар незабавно:

- Зачервени, люещи се петна или мишеневидни кожни изменения, които може да са

симптом на автоимунно заболяване, което се нарича кожен лупус еритематодес

Тъй като е известно, че Вориконазол Accord засяга черния дроб и бъбреците, Вашият лекар трябва да проследи функцията на Вашия черен дроб и бъбреците чрез кръвни изследвания. Моля, информирайте Вашия лекар, ако имате болки в стомаха или изпражненията Ви са с променена консистенция.

Съобщава се за рак на кожата при пациенти, лекувани с Вориконазол Accord за дълги периоди от време.

Слънчево изгаряне или тежки кожни реакции след излагане на светлина или слънце са проявявани по-често при деца. Ако Вие или Вашето дете развиете кожни нарушения, Вашият лекар може да Ви насочи към дерматолог, който след консултация може да реши, че за Вас или Вашето дете е от голямо значение да бъдете преглеждани редовно. Повишенията на чернодробните ензими също се наблюдават по-често при деца.

Ако някоя от тези нежелани реакции продължава или Ви безпокои, моля, споделете това с Вашия лекар.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт, или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

5. Как да съхранявате Вориконазол Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Вориконазол Accord:

- Активната съставка е вориконазол.
- Всяка таблетка съдържа 50 mg вориконазол (за Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки) или 200 mg вориконазол (за Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки).
- Другите съставки са лактоза монохидрат, прежелатинирано нишесте, кроскармелоза натрий, повидон и магнезиев стеарат, които образуват ядрото на таблетката и хипромелоза, титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат и триацетин, които образуват филмовата обвивка (вижте точка 2, Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки или Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки съдържат лактоза и натрий)

Как изглежда Вориконазол Accord и какво съдържа опаковката

Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки се предлагат под формата на бели до почти бели кръгли филмирани таблетки, с диаметър приблизително 7,0 mm, с вдлъбнато релефно означение “V50” върху едната страна и гладки от другата страна.

Вориконазол Accord 200 mg филмирани таблетки се предлагат под формата на бели до почти бели овални филмирани таблетки, с дължина приблизително 15,6 mm и ширина 7,8 mm, с вдлъбнато релефно означение ‘V200’ от едната страна и гладки от другата страна.

Вориконазол Accord 50 mg филмирани таблетки и 200 mg филмирани таблетки са налични в опаковки от 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 и 100 или единична доза блистери (PVC/алуминий), съдържащи 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 или 100x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

Производител

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Малта

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice,
Полша

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Нидерландия

Accord Healthcare single member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Тел: +30 210 7488 821

Дата на последно одобрение на листовката {ММ /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>