

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtos tabletės
Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtos tabletės
Vienoje tabletėje yra 50 mg vorikonazolo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Vienoje tabletėje yra 63 mg laktozės monohidrato.

Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės
Vienoje tabletėje yra 200 mg vorikonazolo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje tabletėje yra 251 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, apvalios, maždaug 7,0 mm skersmens, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas ženklas „V50“, o kita pusė lygi.

Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos arba balkšvos, ovalios, maždaug 15,6 mm ilgio ir 7,8 pločio, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas ženklas „V200“, o kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Voriconazole Accord yra plataus priešgrybelinio poveikio triazolų grupės vaistinis preparatas, skirtas suaugusiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams:

invazinės aspergiliozės gydymui;

kandidemijos gydymas pacientams, kuriems nėra neutropenijos;

atsparios flukonazolui, sunkios formos *Candida* (įskaitant *C. krusei*) grybelių sukeltos infekcijos gydymui;

sunkios grybelių *Scedosporium* ir *Fusarium* rūšių sukeltos infekcijos gydymui.

Pirmiausiai Voriconazole Accord yra skirtinas pacientams, sergantiems progresuojančia ir gyvybei pavojinga infekcine liga.

Invazinės grybelių sukeltos infekcijos profilaktikai didelės rizikos pacientams, kuriems buvo persodintos alogeninės kamieninės hematopoezinės ląstelės.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Reikia stebėti ir prireikus koreguoti elektrolitų sutrikimus (pvz., hipokalemiją, hipomagnezemiją ir hipokalcemiją) prieš pradėdant ir vorikonazolo terapijos metu (žr. 4.4 skyrių).

Vorikonazolas taip pat gali būti tiekiamas infuzijai skirtu tirpalo miltelių, miltelių ir infuzinio tirpalo tirpiklio, taip pat geriamos suspensijos miltelių pavidalu, tačiau tokiu atveju jo komercinis pavadinimas skiriasi.

Gydymas

Suaugusiesiems

Gydymą būtina pradėti pagal specialų įsotinosios dozės planą į veną arba per burną, kad per pirmąją parą būtų pasiekta vaistinio preparato koncentracija plazmoje, artima koncentracijai nusistovėjus pusiausvyrai. Kadangi išgerto vaistinio preparato biologinis prieinamumas yra didelis (96 %, žr. 5.2 skyrių), į veną vartojamo vaistinio preparato pakeitimas į vartojamą per burną priklauso nuo paciento būklės.

Išsami vaistinio preparato dozavimo informacija pateikta toliau esančioje lentelėje.

	Į veną	Per burną	
		40 kg ir daugiau sveriantys pacientai*	Mažiau kaip 40 kg sveriantys pacientai *
Įsotinosios dozės planas (pirmąsias 24 valandas)	6 mg/kg kas 12 valandų	400 mg kas 12 valandų	200 mg kas 12 valandų
Palaikomoji dozė (po pirmųjų 24 valandų)	4 mg/kg du kartus per parą	200 mg du kartus per parą	100 mg du kartus per parą

* Taip pat taikomas 15 metų ir vyresniems pacientams

Gydymo trukmė

Gdyti reikia trumpiausią būtiną laikotarpį, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę ir priešgrybelinį atsaką. Jeigu ilgalaikis gydymas trunka ilgiau kaip 180 parų (6 mėnesius), reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozės koregavimas (suaugusiesiems)

Jeigu paciento organizmo atsakas į gydymą yra nepakankamas, palaikomąją dozę galima didinti ir skirti gerti po 300 mg du kartus per parą. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, geriamojo vaistinio preparato dozę galima didinti ir skirti gerti po 150 mg du kartus per parą.

Jei ligonis didelės palaikomosios dozės netoleruoja, ją reikia palaipsniui po 50 mg mažinti ir gerti 200 mg palaikomąją dozę du kartus per parą (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, reikia gerti po 100 mg du kartus per parą).

Apie vartojimą profilaktikai žr. toliau.

Vaikams (nuo 2 iki < 12 metų) ir jauniems paaugliams, kurių kūno masė yra maža (12–14 metų ir < 50 kg)

Vorikonazolas dozuojamas taip pat kaip vaikams, nes šiems jauniems paaugliams vorikonazolo metabolizmas labiau panašus į vaikų nei į suaugusių.

Rekomenduojamas toks dozavimo planas:

	Į veną	Per burną
Įsotinamosios dozės planas (pirmąsias 24 valandas)	9 mg/kg kas 12 valandų	Nerekomenduojama
Palaikomoji dozė (po pirmųjų 24 valandų)	8 mg/kg du kartus per parą	9 mg/kg du kartus per parą (didžiausia dozė yra 350 mg du kartus per parą)

Pastaba: Remiantis farmakokinetikos populiacijoje (112 nuo 2 iki < 12 metų vaikų ir paauglių, kurių imunitetas yra susilpnėjęs, ir 26 nuo 12 iki < 17 metų paaugliai, kurių imunitetas yra susilpnėjęs) duomenų analize.

Gydymą rekomenduojama pradėti pagal vartojimo į veną planą, o gydymo vaistiniu preparatu per burną planą reikia apgalvotai taikyti tik tada, kai paciento būklė reikšmingai pagerėja. Reikia pastebėti, kad vartojant 8 mg/kg dozę į veną, vorikonazolo ekspozicija būna maždaug 2 kartus didesnė nei vartojant 9 mg/kg dozę per burną.

Šios dozavimo per burną rekomendacijos vaikams pagrįstos tyrimais, kurių metu buvo vartoti vorikonazolo milteliai geriamajai suspensijai. Miltelių geriamajai suspensijai ir tablečių bioekvivalentiškumas vaikų populiacijoje nebuvo tirtas. Atsižvelgiant į numanomą trumpesnį slinkimo vaikų skrandžiu ir žarnynu laiką, tablečių absorbcija vaikų organizme gali skirtis nuo suaugusių pacientų. Todėl nuo 2 iki < 12 metų vaikams rekomenduojama vartoti geriamosios suspensijos formą.

Visiems kitiems paaugliams (12–14 metų ir ≥ 50 kg; 15–17 metų, neatsižvelgiant į kūno masę)
Vorikonazolas dozuojamas kaip suaugusiesiems.

Dozės koregavimas (vaikai (2–<12 metų) ir nedidelio svorio paaugliai (12–14 metų ir sveriantys <50 kg)

Jeigu paciento organizmo atsakas į gydymą yra nepakankamas, dozę galima palaipsniui didinti po 1 mg/kg (arba po 50 mg, jeigu iš pradžių buvo vartota didžiausia 350 mg dozė). Jeigu pacientas negali toleruoti gydymo, dozę reikia palaipsniui mažinti po 1 mg/kg (arba po 50 mg, jeigu iš pradžių buvo vartota didžiausia 350 mg dozė).

Vartojimas 2–< 12 metų vaikams, kuriems yra kepenų arba inkstų funkcijos nepakankamumas, neištirtas (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas suaugusiesiems ir vaikams profilaktikos tikslais

Profilaktinis gydymas turi būti pradėtas transplantacijos dieną ir gali būti tęsiamas iki 100 parų. Profilaktinis gydymas turi būti kuo trumpesnis, priklausomai nuo invazinės grybelių sukeltos infekcijos atsiradimo rizikos, kurią rodo neutropenija arba imunosupresija. Gydymas gali būti tęsiamas iki 180 parų po transplantacijos, jeigu tęsiasi imunosupresija arba atsiranda recipiento ir donoro organų nesuderinamumo liga (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Profilaktikai rekomenduojamas toks pats dozavimo režimas kaip ir atitinkamų amžiaus grupių gydymo režimas. Žr. anksčiau pateiktas gydymo lenteles.

Profilaktikos trukmė

Vorikonazolo vartojimo ilgesnį nei 180 parų laikotarpį saugumas ir veiksmingumas nebuvo tinkamai iširtas klinikiniuose tyrimuose.

Jeigu profilaktinis gydymas vorikonazolu trunka ilgiau kaip 180 parų (6 mėnesius), reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Toliau pateikta informacija skirta ir gydymui, ir profilaktikai

Dozės koregavimas

Vartojant profilaktikai dozės koreguoti nerekomenduojama, jeigu veiksmingumas nepakankamas arba atsiranda su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Jeigu atsiranda su gydymu susiję

nepageidaujami reiškiniai, reikėtų apsvarstyti vorikonazolo vartojimo nutraukimą ir kitų priešgrybelinių preparatų vartojimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Dozės koregavimas vartojant kartu kitus vaistinius preparatus

Fenitoiną galima vartoti kartu su vorikonazolu, jeigu palaikomoji vorikonazolo dozė per burną padidinama nuo 200 mg iki 400 mg du kartus per parą. (nuo 100 mg iki 200 mg du kartus per parą tuo atveju, kai pacientas sveria mažiau kaip 40 kg) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Jeigu įmanoma, vorikonazolo geriau nevertoti kartu su rifabutinu. Vis dėlto jeigu tokį derinį vartoti neabejotinai būtina, palaikomąją vorikonazolo dozę per burną reikia didinti nuo 200 mg iki 350 mg du kartus per parą (nuo 100 mg iki 200 mg du kartus per parą per burną tuo atveju, kai pacientas sveria mažiau kaip 40 kg) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Efavirenzą galima vartoti kartu su vorikonazolu, jeigu palaikomoji vorikonazolo dozė padidinama ir vartojama po 400 mg kas 12 valandų, o efavirenzo dozė sumažinama 50 %, t. y. vartojama po 300 mg vieną kartą per parą. Baigiant gydymą vorikonazolu, reikia atnaujinti pradinės efavirenzo dozės vartojimą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Senyviems pacientai

Dozės koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Geriamojo vorikonazolo farmakokinetikai inkštų funkcijos sutrikimas įtakos neturi. Todėl, jei inkštų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo arba sunkus, geriamojo vorikonazolo dozės koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Vorikonazolas hemodializuojamas, jo klirensas yra 121 ml/min. 4 valandų trukmės hemodialize tiek vorikonazolo nepašalinama, kad dėl to reikėtų keisti dozę.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rekomenduojama taikyti įprastinius įsotinosios dozės planus, tačiau palaikomoji vorikonazolo dozė pacientams, sergantiems nesunkia arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze (A ir B klasės pagal Child-Pugh), turi būti mažinama per pusę (žr. 5.2 skyrių).

Vorikonazolo poveikis ligoniams, sergantiems sunkia lėtine kepenų ciroze (C klasės pagal Child-Pugh) netirtas.

Pacientų, kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys nenormalūs (aspartato transaminazės [AST], alanininės transaminazės [ALT], šarminės fosfatazės [ALP] arba bendrojo bilirubino koncentracija daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą), saugumo duomenys riboti.

Vorikonazolas gali būti susijęs su kepenų funkcijos rodmenų suaktyvėjimu bei kepenų pažeidimo požymiais, pvz., gelta. Todėl ligoniai, kurių kepenų funkcija labai pažeista, vaistinių preparatą gali vartoti tik tuo atveju, jei nauda viršija riziką. Pacientai, kurių kepenų funkcija stipriai pažeista, turi būti atidžiai sekami, kad nepasireikštų medikamento toksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Vorikonazolo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams neištirti. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Voriconazole Accord plėvele dengtas tabletes reikia vartoti mažiausiai 1 valandą prieš valgį arba praėjus 1 valandai po pavalgymo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su CYP3A4 substratais (terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu, chinidinu ar ivabradinu), nes dėl padidėjusių šių vaistinių preparatų koncentracijų plazmoje gali prailgėti QTc intervalas ir retais atvejais atsirasti *torsades de pointes* (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ir jonažolės preparatais, nes šie vaistiniai preparatai gali reikšmingai sumažinti vorikonazolo koncentracijas plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Įprastinės vorikonazolo dozės vartojimas kartu su 400 mg ir didesne efavirenzo doze vieną kartą per parą yra negalimas, nes efavirenzas reikšmingai sumažina vorikonazolo koncentracijas sveikų savanorių, vartojančių šias dozes, plazmoje. Vorikonazolas taip pat reikšmingai padidina efavirenzo koncentracijas plazmoje (žr. 4.5 skyrių, apie mažesnes dozes žr. 4.4 skyriuje).

Vartojimas kartu su didele ritonaviro doze (400 mg ir didesne du kartus per parą), nes tokia ritonaviro dozė sveikiems asmenims reikšmingai sumažina vorikonazolo koncentracijas plazmoje (žr. 4.5 skyrių, apie mažesnes dozes žr. 4.4 skyriuje).

Vartojimas kartu su skalsių alkaloidais (ergotaminu, dihidroergotaminu), kurie yra CYP3A4 substratai, nes plazmoje padidėja šių vaistinių preparatų koncentracijos ir gali pasireikšti ergotizmas (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su sirolimuzu, nes vorikonazolas reikšmingai padidina sirolimuzo koncentracijas plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Vorikonazolo vartojimas kartu su nalokseglu (CYP3A4 substratu), nes dėl padidėjusios naloksegolo koncentracijos gali atsirasti opioidų abstinencijos simptomų (žr. 4.5 skyrių).

Vorikonazolo vartojimas kartu su tolvaptanu, nes stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, tokie kaip vorikonazolas, reikšmingai padidina tolvaptano koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Vorikonazolo vartojimas kartu su lurazidonu, nes reikšmingai padidėjus lurazidono ekspozicijai gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su venetoklaksu pradedant gydymą venetoklaksu bei dozės titravimo fazės metu, kadangi vorikonazolas gali reikšmingai didinti venetoklakso koncentraciją plazmoje bei didinti naviko lizės sindromo riziką (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Gdytojas atsargiai turi skirti Voriconazole Accord ligoniui, kurio jautrumas kitiems azolo dariniams yra padidėjęs (žr. 4.8 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Vorikonazolas buvo susijęs su QTc intervalo pailgėjimu. Buvo nustatyti reti *torsades de pointes* atvejai pacientams, vartojusiems vorikonazolą, kuriems buvo tokių rizikos veiksnių, kaip širdies ir kraujagyslių sistemai toksiškas chemoterapijos kursas, kardiomiopatija, hipokalemija ir kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie gali turėti įtakos. Vorikonazolas turi būti skiriamas atsargiai pacientams, kuriems yra širdies ritmo sutrikimo rizika, pavyzdžiui:

- įgimtas arba įgytas QTc intervalo pailgėjimas;
- kardiomiopatija, ypač esant širdies nepakankamumui;
- sinusinė bradikardija;
- esamas simptominis širdies ritmo sutrikimas;
- kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie ilgina QTc intervalą. Reikia stebėti ir prireikus koreguoti elektrolitų sutrikimus (pvz., hipokalemiją, hipomagnezemiją ir hipokalcemiją) prieš

pradedant ir vorikonazolo terapijos metu (žr. 4.2 skyrių). Buvo atliktas tyrimas su sveikais savanoriais, kurio metu tirtas vorikonazolo poveikis į QTc intervalą geriant vienkartinės ir iki 4 kartų didesnes už įprastą vaistinio preparato paros dozes. Nei vieno iš tirtų žmonių intervalas nepasiekė kliniškai svarbios 500 ms reikšmės (žr. 5.1 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad gydymo vorikonazolu metu gali pasireikšti sunkus kepenų funkcijos pažeidimas: hepatitas, tulžies stazė ir žaibinis kepenų pažeidimas, įskaitant mirtiną. Kepenų reakcija daugiausia pasireiškia pacientams, kurie serga sunkiomis ligomis, ypač piktybine kraujo liga. Trumpalaikis kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant hepatitą ir gelta, gali atsirasti ir tiems ligoniams, kuriems rizikos faktorių nenustatyta. Paprastai kepenų funkcijos sutrikimas praeina, nutraukus preparato vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų funkcijos stebėjimas

Voriconazole Accord gydomus pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia toksinis poveikis kepenims. Pradėjus gydyti Voriconazole Accord ir pirmąjį mėnesį bent kartą per savaitę reikia atlikti kepenų funkcijos (ypač AST ir ALT) laboratorinį įvertinimą. Gydymas turi būti kuo trumpesnis, bet, jei įvertinus naudą ir riziką gydymas tęsiamas (žr. 4.2 skyrių) ir jei kepenų funkcijos tyrimų rodmenys nekinta, stebėjimo dažnį galima sumažinti iki vieno karto per mėnesį.

Jei kepenų funkcijos tyrimų rodmenys gerokai padidėję, gydymą Voriconazole Accord reikia nutraukti, nebent įvertinus gydymo riziką ir naudą nusprendžiama gydyti toliau.

Reikia stebėti tiek vaikų, tiek suaugusiųjų kepenų funkciją.

Sunkios nepageidaujamos dermatologinės reakcijos

- *Fototoksiškumas*

Be to, Voriconazole Accord buvo susijęs su fototoksinu poveikiu, įskaitant tokias reakcijas kaip strazdanos, šlakai (lentigo), spindulinė (aktininė) keratozė, ir pseudoporfirija. Rekomenduojama, kad visi pacientai, įskaitant ir vaikus, vengtų tiesioginių saulės spindulių ekspozicijos gydymo Voriconazole Accord metu ir naudotų apsaugos priemones, pavyzdžiui: apsauginius rūbus ir nuo saulės poveikio saugančius gaminius, kurių apsaugos nuo saulės koeficientas (SPF) didelis.

- *Odos plokščiųjų ląstelių vėžys (PLV)*

Buvo pranešta, kad pacientams, daliai kurių anksčiau buvo pasireiškiosios fototoksinės reakcijos, buvo diagnozuotas odos plokščiųjų ląstelių vėžys (įskaitant odos PLV *in situ* arba Bovenio (*Bowen*) ligą). Jeigu pasireiškia fototoksinės reakcijos, reikia konsultuotis su įvairių sričių specialistais ir apsvaistyti Voriconazole Accord vartojimo nutraukimo bei kitų priešgrybelinių vaistinių preparatų vartojimo galimybę, ir pacientą nukreipti pas dermatologą. Jeigu Voriconazole Accord vartojamas toliau, sisteminis ir reguliarus dermatologinis įvertinimas būtinas, nes tik taip galima anksti nustatyti ir gydyti ikivėžinius pažeidimus. Jei nustatomi ikivėžiniai odos pažeidimai arba odos plokščiųjų ląstelių vėžys, Voriconazole Accord vartoti nebegalima (žr. žemiau „Ilgalaikis gydymas“).

- *Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos*

Gauta pranešimų apie vartojant vorikonazolą pasireiškusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), tokias kaip Stevens-Johnson sindromas (SJS), toksinė epiderminė nekrolizė (TEN) ir vaisto reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Jeigu pacientui pasireiškia išbėrimas, jį reikia atidžiai stebėti ir nutraukti gydymą Voriconazole Accord, jeigu pažeidimas progresuoja.

Su antinksčiais susiję reiškiniai

Gauta pranešimų apie grįžtamojo antinksčių nepakankamumo atvejus pacientams, vartojantiems azolus, įskaitant vorikonazolą. Gauta pranešimų apie antinksčių nepakankamumą, išsivysčiusį pacientams, vartojantiems azolus kartu su kortikosteroidais arba be jų. Pacientams, vartojantiems azolus be kortikosteroidų, antinksčių nepakankamumas susijęs su tiesioginiu azolų sukeliama steroidogenezės slopinimu. Pacientams, vartojantiems kortikosteroidus, su vorikonazolu susijęs CYP3A4 metabolizmo slopinimas gali sukelti kortikosteroidų perteklių ir slopinti antinksčius (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, vorikonazolą vartojantiems kartu su kortikosteroidais, taip pat stebėtas Kušingo (*Cushing*) sindromas, su arba be antinksčių nepakankamumo.

Pacientus, kurie ilgą laiką gydomi vorikonazolu ir kortikosteroidais (įskaitant įkvepiamuosius kortikosteroidus, pvz., budezonidą ir į nosį vartojamus kortikosteroidus), reikia atidžiai stebėti dėl antinksčių žievės disfunkcijos gydymo metu ir nutraukus gydymą vorikonazolu (žr. 4.5 skyrių). Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi į gydytoją, jeigu jiems išsivysto Kušingo sindromo arba antinksčių nepakankamumo požymių arba simptomų.

Ilgalaikis gydymas

Ilgalaikės ekspozicijos (vartojant gydymui ar profilaktikai), trunkančios ilgiau kaip 180 parų (6 mėnesius) atveju, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį, todėl gydytojais turi nuspręsti, ar būtina riboti Voriconazole Accord ekspoziciją (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Buvo pranešta apie odos plokščiųjų ląstelių vėžį (PLV) (įskaitant odos PLV *in situ* arba Bovenio ligą), susijusį su ilgalaikiu gydymu Voriconazole Accord.

Buvo pranešta, kad pacientams, kuriems buvo persodintas organas, pasireiškė neinfekcinis periostitas, kuriam esant, padidėja fluoridų ir šarminės fosfazės koncentracijos. Jeigu pacientui pasireiškia kaulų skausmas ir radiologinio tyrimo duomenys rodo periostitą, po konsultacijų su įvairių sričių specialistais, reikia apsvarstyti Voriconazole Accord vartojimo nutraukimo galimybę.

Nepageidaujamos akių reakcijos

Gauta pranešimų apie ilgalaikes nepageidaujamos akių reakcijas, įskaitant miglotą matymą, regos nervo uždegimą ir regos nervo disko edemą (žr. 4.8 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos inkstams

Sunkiai sergantiems vorikonazolu gydytiems pacientams pasireiškė ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas. Tačiau tikėtina, kad pacientai, kurie buvo gydyti vorikonazolu, buvo gydomi ir nefrotoksiniu poveikio vaistiniaisiais preparatais bei sirgo ligomis, kurios galėjo silpninti inkstų funkciją (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda inkstų funkcijos sutrikimo. Dėl to būtina atlikti laboratorinius tyrimus, ypač kreatinino koncentracijos serume.

Kasos funkcijos stebėjimas

Gydant Voriconazole Accord, reikia atidžiai stebėti pacientus, ypač vaikus, kuriems yra ūminio pankreatito rizikos veiksnių (pvz., neseniai taikyta chemoterapija, kamieninių hematopoezės ląstelių persodinimas [KHLPL]). Tokiomis aplinkybėmis galima stebėti amilazės ar lipazės aktyvumą serume.

Vaikų populiacija

Saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams neištirti (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Vorikonazolas skiriamas vartoti dviejų metų ir vyresniems vaikams. Pastebėta, kad vaikų populiacijai dažniau padidėja kepenų fermentų aktyvumas (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti ir suaugusiųjų, ir vaikų kepenų funkciją. 2–12 metų vaikų, kurie serga malabsorbcija ir kurių pagal amžių yra labai maža kūno masė, išgerto vaistinio preparato biologinis prieinamumas gali būti mažesnis. Tokiu atveju rekomenduojama skirti vartoti vorikonazolą į veną.

Sunkios nepageidaujamos dermatologinės reakcijos (įskaitant PLV)

Fototoksiškumo reakcijos dažniau pasireiškia vaikų populiacijos pacientams. Kai buvo pranešta apie odos plokščiųjų ląstelių vėžio atsiradimą, buvo imtasi griežtų priemonių siekiant užtikrinti šioje pacientų populiacijoje apsaugos nuo šviesos priemones. Vaikams, kuriems atsiranda odos senėjimui būdingų pažeidimų, pavyzdžiui, pigmentinių dėmių arba strazdanų, rekomenduojama vengti saulės ir netgi nutraukus gydymą rekomenduojamas odos būklės stebėjimas.

Profilaktika

Atsiradus su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių (toksiniam poveikiui kepenims, sunkioms odos reakcijoms, įskaitant fototoksiškumą ir odos plokščiųjų ląstelių vėžį, arba sunkiems ar ilgalaikiams regos sutrikimams ir periostitui), reikėtų apsvarstyti galimą vorikonazolo vartojimo nutraukimą ir kitų vaistinių preparatų nuo grybelių vartojimą.

Fenitoinas (CYP2C9 substratas ir stipraus poveikio CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas)

Jei kartu vartojama vorikonazolo, rekomenduojama atidžiai stebėti fenitoino koncentracijas. Reikia vengti vartoti vorikonazolą kartu su fenitoinu, išskyrus atvejus, kai nauda yra didesnė už riziką (žr. 4.5 skyrių).

Efavirenzas (CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas, CYP3A4 inhibitorius ir substratas)

Vorikonazolą vartojant kartu su efavirenzu, vorikonazolo dozę reikia padidinti iki 400 mg kas 12 valandų, efavirenzos dozę sumažinti iki 300 mg kas 24 valandas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.5 skyrius).

Glasdegibas (CYP3A4 substratas)

Manoma, kad kartu vartojant vorikonazolą didėja glasdegibo koncentracija plazmoje ir QTc pailgėjimo rizika (žr. 4.5 skyrių). Jei negalima išvengti vartojimo kartu, rekomenduojama dažnai stebėti EKG.

Tirozinkinazės inhibitoriai (CYP3A4 substratas)

Manoma, kad vorikonazolą vartojant kartu su tirozinkinazės inhibitoriais, metabolizuojamais CYP3A4, padidėja tirozinkinazės inhibitoriaus koncentracija plazmoje ir nepageidaujamų reakcijų rizika. Jei negalima išvengti vartojimo kartu, rekomenduojama sumažinti tirozinkinazės inhibitoriaus dozę ir atidžiai stebėti klinikinę būklę (žr. 4.5 skyrių).

Rifabutinas (stipraus poveikio CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas)

Jei rifabutino vartojama kartu su vorikonazolu, rekomenduojama atidžiai stebėti kraujo ląstelių kieki ir nepageidaujamas reakcijas į rifabutiną (gali pasireikšti uveitas). Reikia vengti vartoti vorikonazolą kartu su rifabutinu, išskyrus atvejus, kai nauda yra didesnė už riziką (žr. 4.5 skyrių).

Ritonaviras (stipraus poveikio CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas, CYP3A4 inhibitorius ir substratas)

Reikia vengti vartoti vorikonazolą kartu su maža ritonaviro doze (100 mg du kartus per parą), išskyrus atvejus, kai įvertinus naudą ir riziką pacientui, vorikonazolo vartojimas yra pateisinamas (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Everolimuzas (CYP3A4 substratas, P-gp substratas)

Vorikonazolo nerekomenduojama vartoti kartu su everolimuzu, nes numatoma, kad vorikonazolas reikšmingai didina everolimuzo koncentracijas. Šiuo metu nepakanka duomenų, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas, esant tokioms aplinkybėms (žr. 4.5 skyrių).

Metadonas (CYP3A4 substratas)

Vartojamo kartu su vorikonazolu metadono koncentracijos padidėja, todėl vorikonazolą vartojant kartu su metadonu, reikia dažnai tikrinti, ar nepasireiškia su metadonu susijusios nepageidaujamos reakcijos ir toksinis poveikis, įskaitant QTc intervalo pailgėjimą. Gali prireikti mažinti metadono dozę (žr. 4.5 skyrių).

Trumpai veikiantys opioidai (CYP3A4 substratai)

Reikia apgalvotai sumažinti kartu su vorikonazolu vartojamų alfentanilio, fentanilio ar kitų į alfentanilį panašios sandaros trumpai veikiančių opioidų, kurie metabolizuojami veikiant CYP3A4 (pvz., sufentanilio), dozę (žr. 4.5 skyrių). Alfentanilį vartojant kartu su vorikonazolu, alfentanilio pusinis gyvavimo periodas pailgėjo 4 kartus, o paskelbto nepriklausomo tyrimo duomenimis, fentanilį vartojant kartu su vorikonazolu, pailgėjo vidutinė fentanilio $AUC_{0-\infty}$, todėl gali prireikti dažnai stebėti, ar neatsiranda su opioidais susijusių nepageidaujamų reakcijų (įskaitant ilgesnį kvėpavimo funkcijos stebėjimo laikotarpį).

Ilgai veikiantys opioidai (CYP3A4 substratai)

Reikia apgalvotai sumažinti kartu su vorikonazolu vartojamų oksikodono ar kitų ilgai veikiančių opioidų, kurie metabolizuojami veikiant CYP3A4 (pvz., hidroksidono), dozę. Gali prireikti dažnai stebėti, ar neatsiranda su opioidais susijusių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.5 skyrių).

Flukonazolas (CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 inhibitorius)

Vartojant vorikonazolą per burną kartu su per burną vartojamu flukonazolu, sveikų savanorių organizme reikšmingai padidėjo vorikonazolo C_{max} ir AUC_{τ} . Kiek reikėtų sumažinti vorikonazolo ir flukonazolo dozę ir (arba) vartojimo dažnį, kad būtų išvengta tokio poveikio, nenustatyta. Jeigu vorikonazolo skiriama vartoti po to, kai buvo vartota flukonazolo, rekomenduojama stebėti, ar neatsiranda su vorikonazolu susijusių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, reikia informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vorikonazolas metabolizuojamas veikiant citochromo P450 CYP2C19, CYP2C9 ir CYP3A4 izofermentams ir slopina šių fermentų aktyvumą. Šiuos izofermentus slopinantys arba sužadinantys vaistiniai preparatai gali atitinkamai didinti arba mažinti vorikonazolo koncentracijas plazmoje ir vorikonazolas gali didinti medžiagų, kurios metabolizuojamos veikiant šiems citochromo P450 izofermentams, koncentracijas plazmoje. Ypač tai taikoma medžiagoms, kurias metabolizuoja CYP3A4, nes vorikonazolas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, nors AUC augimas priklauso nuo substrato (žr. lentelę žemiau).

Jeigu nenurodyta kitaip, vaistinių preparatų sąveikos tyrimai atlikti su sveikais savanoriais vyrais, kurie pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojo kartotines 200 mg vorikonazolo dozes du kartus per parą (2 x per parą). Šie rezultatai yra svarbūs kitoms populiacijoms ir vartojimo būdams.

Vorikonazolą reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie kartu vartoja vaistinių preparatų, kurie ilgina QTc intervalą. Be to, negalima vartoti kartu, jeigu yra tikimybė, kad vorikonazolas padidins medžiagų, kurių metabolizmą veikia CYP3A4 izofermentai (kai kurių antihistamininių preparatų, kvinidino, cisaprido, pimozido ir ivabradino), koncentracijas plazmoje (žr. toliau ir 4.3 skyriuje).

Sąveikos lentelė

Vorikonazolo sąveika su kitais vaistiniais preparatais yra išvardyta toliau esančioje lentelėje (vieną kartą per parą nurodyta „1 x per parą“, du kartus per parą – „2 x per parą“, tris kartus per parą – „3 x per parą ir nenustatytas „NN“). Rodyklės kryptis kiekvienam farmakokinetiniam parametru

pagrįsta geometrinio vidurkio koeficiento 90 % pasikliautinoju intervalu: (↔) reiškia neviršijant ribų, (↓) – žemiau arba (↑) – virš 80-125 % ribos. Žvaigždute (*) pažymėti abipusės sąveikos atvejai. AUC_τ, AUC_t ir AUC_{0-∞} nurodo plotą po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive atitinkamai per dozavimo intervalą, nuo nulinio laiko iki laiko, kuriuo koncentracijos buvo išmatuojamos, ir nuo nulinio laiko iki begalybės.

Sąveikos lentelėje duomenys pateikiami tokia tvarka: kontraindikacijos, vaistiniai preparatai, kurių dozė dėl sąveikos reikia keisti ir juos vartojant būtinas atidus klinikinis ir (arba) biologinis stebėjimas, ir galiausiai vaistiniai preparatai, farmakokinetinė sąveika su kuriais yra nereikšminga, bet gali kelti klinikinį susidomėjimą gydant.

Vaistinis preparatas [sąveikos mechanizmas]	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
Astemizolas, cisapridas, pimozidas, chinidinas, terfenadinas ir ivabradinas [CYP3A4 substratai]	Nors tyrimai neatlikti, dėl šių vaistinių preparatų koncentracijų plazmoje padidėjimo gali pailgėti QTc intervalas ir retais atvejais pasireikšti <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių)
Karbamazepinas ir ilgai veikiantys barbitūratai (pvz., fenobarbitalis, mefobarbitalis) [stiprus CYP450 induktorius]	Nors tyrimai neatlikti, tikėtina, kad karbamazepinas ir ilgai veikiantys barbitūratai reikšmingai mažins vorikonazolo koncentracijas plazmoje.	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių)
Efavirezas (nenukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitorius) [CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas, CYP3A4 inhibitorius ir substratas] 400 mg efavirezo dozė 1 x per parą vartojama kartu su 200 mg vorikonazolo 2 x per parą* 300 mg efavirezo dozė 1 x per parą, vartojama kartu su 400 mg vorikonazolo 2 x per parą*	Efavirezo C _{max} ↑ 38 % Efavirezo AUC _τ ↑ 44 % Vorikonazolo C _{max} ↓ 61 % Vorikonazolo AUC _τ ↓ 77 % Palyginti su 600 mg efavirezo dozė 1 x per parą, efavirezo C _{max} ↔ efavirezo AUC _τ ↑ 17 % Palyginti su 200 mg vorikonazolo dozė 2 x per parą, vorikonazolo C _{max} ↑ 23 % vorikonazolo AUC _τ ↓ 7 %	Kontraindikacija vartoti įprastas vorikonazolo dozes kartu su 400 mg 1 x per parą arba didesnėmis efavirezo dozėmis (žr. 4.3 skyrių). Vorikonazolą galima vartoti kartu su efavirezu, jeigu vorikonazolo palaikomoji dozė padidinama iki 400 mg 2 x per parą, o efavirezo dozė sumažinama iki 300 mg 1 x per parą. Nutraukus gydymą vorikonazolu, reikia vėl atnaujinti pradinės efavirezo dozės vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Skalsių alkaloidai (pvz., ergotaminas ir dihidroergotaminas) [CYP3A4 substratai]	Nors tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas didins skalsių alkaloidų koncentracijas plazmoje ir gali sukelti ergotizmą.	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių)
Lurazidonas [CYP3A4 substratas]	Nors tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas reikšmingai didina lurazidono koncentraciją plazmoje.	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių)
Naloksegolas [CYP3A4 substratas]	Nors tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas reikšmingai didina naloksegolo koncentraciją plazmoje.	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių)

<p>Rifabutinas [stipraus poveikio CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas]</p> <p>300 mg dozė 1 x per parą</p> <p>300 mg dozė 1 x per parą (vartojama kartu su 350 mg vorikonazolo 2 x per parą)*</p> <p>300 mg dozė 1 x per parą (vartojama kartu su 400 mg vorikonazolo 2 x per parą)*</p>	<p>Vorikonazolo C_{max} ↓ 69 % Vorikonazolo AUC_{τ} ↓ 78 %</p> <p>Palyginti su 200 mg vorikonazolo doze 2 x per parą, vorikonazolo C_{max} ↓ 4 % vorikonazolo AUC_{τ} ↓ 32 %</p> <p>Rifabutino C_{max} ↑ 195 % Rifabutino AUC_{τ} ↑ 331 % Palyginti su 200 mg vorikonazolo doze 2 x per parą, vorikonazolo C_{max} ↑ 104 % vorikonazolo AUC_{τ} ↑ 87 %</p>	<p>Reikia vengti vorikonazolą vartoti kartu su rifabutinu, išskyrus atvejus, kai nauda nusveria riziką. Palaikomąją vorikonazolo dozę galima padidinti iki 5 mg/kg į veną 2 x per parą arba nuo 200 mg iki 350 mg per burną 2 x per parą (nuo 100 mg iki 200 mg per burną 2 x per parą pacientams, kurių kūno masė mažesnė kaip 40 kg) (žr. 4.2 skyrių). Rekomenduojama atidžiai stebėti visų kraujo ląstelių kiekių ir nepageidaujamas reakcijas į rifabutiną (pvz., uveitas), vartojant rifabutiną kartu su vorikonazolu.</p>
<p>Rifampicinas (600 mg dozė 1 x per parą) [stipraus poveikio CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas]</p>	<p>Vorikonazolo C_{max} ↓ 93 % Vorikonazolo AUC_{τ} ↓ 96 %</p>	<p>Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių)</p>
<p>Ritonaviras (proteazės inhibitorius) [stipraus poveikio CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas, CYP3A4 inhibitorius ir substratas] Didelė dozė (400 mg dozė 2 x per parą) Maža dozė (100 mg dozė 2 x per parą)*</p>	<p>Ritonaviro C_{max} ir AUC_{τ} ↔ Vorikonazolo C_{max} ↓ 66 % Vorikonazolo AUC_{τ} ↓ 82 %</p> <p>Ritonaviro C_{max} ↓ 25 % Ritonaviro AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazolo C_{max} ↓ 24 % Vorikonazolo AUC_{τ} ↓ 39 %</p>	<p>Kontraindikacija vartoti vorikonazolą kartu su didelėmis ritonaviro dozėmis (400 mg ir didesnėmis 2 x per parą) (žr. 4.3 skyrių). Reikia vengti vorikonazolą vartoti kartu su maža ritonaviro doze (100 mg doze 2 x per parą), išskyrus atvejus, kai įvertinus naudos ir rizikos santykį, vorikonazolo vartojimas pacientui yra pateisinamas.</p>
<p>Jonažolės preparatai [CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas, P-gp sužadinantis vaistinis preparatas] 300 mg dozė 3 x per parą (pavartota kartu su vienkartinė 400 mg vorikonazolo doze)</p>	<p>Paskelbto nepriklausomo tyrimo duomenimis, vorikonazolo $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %</p>	<p>Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių)</p>
<p>Tolvaptanas [CYP3A substratas]</p>	<p>Nors tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas reikšmingai padidina tolvaptano koncentraciją plazmoje.</p>	<p>Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių)</p>
<p>Venetoklaksas [CYP450 substratas]</p>	<p>Nors klinikinių tyrimų neatlikta, yra tikėtina, kad vorikonazolas</p>	<p>Pradedant gydymą</p>

	gali reikšmingai didinti venetoklakso koncentraciją plazmoje	venetoklaksu bei venetoklakso dozės titravimo fazės metu kartu vartoti vorikonazolo draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kasdien vartojant nuolatinės dozės, reikia sumažinti venetoklakso dozę, kaip nurodyta venetoklakso skyrimo informacijoje; rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nėra toksinio poveikio požymių.
Flukonazolas (200 mg dozė 1 x per parą) [CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4 inhibitorius]	Vorikonazolo C _{max} ↑ 57 % Vorikonazolo AUC _τ ↑ 79 % Flukonazolo C _{max} NN Flukonazolo AUC _τ NN	Mažesnės vorikonazolo ir (arba) flukonazolo dozės ir vartojimo dažnis, kurie panaikintų tokį poveikį, nebuvo nustatyti. Rekomenduojama stebėti, ar neatsiranda su vorikonazolo vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų, jeigu vorikonazolas vartojamas nuosekliai po flukonazolo.
Fenitoinas [CYP2C9 substratas ir stipraus poveikio CYP450 sužadinantis vaistinis preparatas] 300 mg dozė 1 x per parą 300 mg dozė 1 x per parą (vartojama kartu su 400 mg vorikonazolo 2 x per parą)*	Vorikonazolo C _{max} ↓ 49 % Vorikonazolo AUC _τ ↓ 69 % Fenitoino C _{max} ↑ 67 % Fenitoino AUC _τ ↑ 81 % Palyginti su 200 mg vorikonazolo 2 x per parą, vorikonazolo C _{max} ↑ 34 % vorikonazolo AUC _τ ↑ 39 %	Reikia vengti vorikonazolą vartoti kartu su fenitoinu, išskyrus atvejus, kai nauda persveria riziką. Rekomenduojama atidžiai stebėti fenitoino koncentracijas plazmoje. Fenitoiną galima vartoti kartu su vorikonazolu, jeigu vorikonazolo palaikomoji dozė padidinama iki 5 mg/kg į veną 2 x per parą arba nuo 200 mg iki 400 mg dozės per burną 2 x per parą (nuo 100 mg iki 200 mg dozės per burną 2 x per parą pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg) (žr. 4.2 skyrių).
Letermoviras [CYP2C9 ir CYP2C19 sužadinantis vaistinis preparatas]	Vorikonazolo C _{max} ↓ 39 % Vorikonazolo AUC ₀₋₁₂ ↓ 44 % Vorikonazolo C ₁₂ ↓ 51 %	Jei negalima išvengti vorikonazolo vartojimo kartu su letermoviru, reikia stebėti, ar nesusilpnėja vorikonazolo veiksmingumas.
Glasdegibas [CYP3A4 substratas]	Nors tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas didina glasdegibo koncentraciją plazmoje ir didina QTc pailgėjimo riziką.	Jei negalima išvengti vartojimo kartu, rekomenduojama dažnai stebėti EKG (žr. 4.4 skyrių).

<p>Tirozinkinazės inhibitoriai (pvz., aksitinibas, bozutinibas, kabozantinibas, ceritinibas, kobimetinibas, dabrafenibas, dazatinibas, nilotinibas, sunitinibas, ibrutinibas, ribociklibas) [CYP3A4 substratai]</p>	<p>Nors tyrimų neatlikta, vorikonazolas gali padidinti CYP3A4 metabolizuojamų tirozinkinazės inhibitorių koncentraciją plazmoje.</p>	<p>Jei negalima išvengti vartojimo kartu, rekomenduojama sumažinti tirozinkinazės inhibitoriaus dozę (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Antikoagulantai</p> <p>Varfarinas (30 mg vienkartinė dozė, vartojama kartu su 300 mg vorikonazolo 2 x per parą) [CYP2C9 substratas]</p> <p>Kiti geriamieji kumarinai (pvz., fenprokumonas, acenokumarolis) [CYP2C9 ir CYP3A4 substratai]</p>	<p>Protrombino laikas daugiausiai pailgėjo maždaug 2 kartus.</p> <p>Nors tyrimų neatlikta, vorikonazolas gali didinti kumarinų koncentracijas plazmoje ir dėl to pailgėti protrombino laikas.</p>	<p>Rekomenduojama atidžiai stebėti protrombino laiką arba kitus tinkamus antikoaguliacinius tyrimus ir atitinkamai keisti antikoagulantų dozes.</p>
<p>Ivakaftoras [CYP3A4 substratas]</p>	<p>Nors tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas didina ivakaftoro koncentraciją plazmoje, todėl gali padidėti nepageidaujamo poveikio rizika.</p>	<p>Rekomenduojama mažinti ivakaftoro dozę.</p>
<p>Benzodiazepinai [CYP3A4 substratai]</p> <p>Midazolamas (0,05 mg/kg vienkartinė dozė i.v.)</p> <p>Midazolamas (7,5 mg vienkartinė dozė per burną)</p> <p>Kiti benzodiazepinai (pvz., triazolamas, alprazolamas)</p>	<p>Nepriklausomai paskelbtame tyrime, midazolamo $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 karto</p> <p>Nepriklausomai paskelbtame tyrime, midazolamo C_{max} ↑ 3,8 karto midazolamo $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 karto</p> <p>Nors klinikinių tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas didina kitų benzodiazepinų, kurių metabolizmą veikia CYP3A4, koncentracijas plazmoje ir pailgina sedacinį poveikį.</p>	<p>Reikia apsvarstyti benzodiazepinų dozes mažinimo galimybę.</p>
<p>Imunosupresantai [CYP3A4 substratai]</p> <p>Sirolimuzas (vienkartinė 2 mg dozė)</p> <p>Everolimuzas [taip pat P-gP substratas]</p>	<p>Paskelbto nepriklausomo tyrimo duomenimis, sirolimuzo C_{max} ↑ 6,6 karto sirolimuzo $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 kartų</p> <p>Nors tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas reikšmingai didina everolimuzo koncentraciją plazmoje.</p>	<p>Kontraindikacija vartoti vorikonazolą kartu su sirolimuzu (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Vorikonazolą vartoti kartu su everolimuzu nerekomenduojama, nes manoma, kad vorikonazolas</p>

<p>Ciklosporinas (pacientų, kurių būklė po inksto persodinimo yra stabili, ir kuriems taikomas ilgalaikis gydymas ciklosporinu)</p> <p>Takrolimuzas (vienkartinė 0,1 mg/kg dozė)</p>	<p>Ciklosporino C_{max} ↑ 13 % Ciklosporino AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimuzo C_{max} ↑ 117 % Takrolimuzo AUC_{τ} ↑ 221 %</p>	<p>reikšmingai padidina everolimuzo koncentracijas (žr. 4.4 skyrių).</p> <p>Pradedant gydymą vorikonazolu pacientams, kurie jau vartoja ciklosporiną, rekomenduojama ciklosporino dozę perpus sumažinti ir atidžiai stebėti ciklosporino koncentraciją. Ciklosporino koncentracijų padidėjimas buvo susijęs su nefrotoksinu poveikiu. Nutraukus vorikonazolo vartojimą, reikia atidžiai stebėti ciklosporino koncentracijas ir, jeigu reikia, padidinti dozę.</p> <p>Pradedant gydymą vorikonazolu pacientams, kurie jau vartoja takrolimuzą, rekomenduojama takrolimuzo dozę sumažinti trečdaliu pradinės dozės ir atidžiai stebėti takrolimuzo koncentraciją. Takrolimuzo koncentracijų padidėjimas buvo susijęs su nefrotoksinu poveikiu. Nutraukus vorikonazolo vartojimą, reikia atidžiai stebėti takrolimuzo koncentracijas ir, jeigu reikia, padidinti dozę.</p>
<p>Ilgai veikiantys opioidai [CYP3A4 substratai]</p> <p>Oksikodonas (vienkartinė 10 mg dozė)</p>	<p>Paskelbto nepriklausomo tyrimo duomenimis, oksikodono C_{max} ↑ 1,7 karto oksikodono $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 karto</p>	<p>Reikia apsvarstyti oksikodono ir kitų ilgai veikiančių opioidų, kurių metabolizmą veikia CYP3A4 (pvz., hidrokodono), dozės mažinimo galimybę. Gali prireikti dažnai stebėti, ar nepasireiškia su opioidais susijusios nepageidaujamos reakcijos.</p>
<p>Metadonas (32-100 mg 1 x per parą) [CYP3A4 substratas]</p>	<p>R-metadono (aktyvus) C_{max} ↑ 31 % R-metadono (aktyvus) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadono C_{max} ↑ 65 % S-metadono AUC_{τ} ↑ 103 %</p>	<p>Rekomenduojama dažnai stebėti, ar nepasireiškia su metadono vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant QT c intervalo pailgėjimą. Gali prireikti sumažinti metadono dozę.</p>

<p>Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) [CYP2C9 substratai]</p> <p>Ibuprofenas (vienkartinė 400 mg dozė)</p> <p>Diklofenakas (vienkartinė 50 mg dozė)</p>	<p>S-ibuprofeno C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofeno $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %</p> <p>Diklofenako C_{max} ↑ 114 % Diklofenako $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %</p>	<p>Rekomenduojama dažnai stebėti, ar nepasireiškia su NVNU vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos ir toksinis poveikis. Gali prireikti sumažinti NVNU dozę.</p>
<p>Omeprazolas (40 mg 1 x per parą)* [CYP2C19 inhibitorius; CYP2C19 ir CYP3A4 substratas]</p>	<p>Omeprazolo C_{max} ↑ 116 % Omeprazolo AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonazolo C_{max} ↑ 15 % Vorikonazolo AUC_{τ} ↑ 41 %</p> <p>Vorikonazolas gali slopinti kitų protonų siurblio inhibitorių, kurie yra CYP2C19 substratai, metabolizmą ir dėl to gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje.</p>	<p>Rekomenduojama nekeisti vorikonazolo dozės.</p> <p>Pradedant gydymą vorikonazolu pacientams, kurie jau vartoja 40 mg arba didesnes omeprazolo dozes, rekomenduojama omeprazolo dozę sumažinti perpus.</p>
<p>Geriamieji kontraceptikai* [CYP3A4 substratas; CYP2C19 inhibitorius] Noretisteronas/etinilestradiolis (1 mg/0,035 mg 1 x per parą)</p>	<p>Etinilestradiolio C_{max} ↑ 36 % Etinilestradiolio AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisterono C_{max} ↑ 15 % Noretisterono AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazolo C_{max} ↑ 14 % Vorikonazolo AUC_{τ} ↑ 46 %</p>	<p>Rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškia su geriamųjų kontraceptikų vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos kartu su tomis, kurios būdingos vorikonazolui.</p>
<p>Trumpai veikiantys opioidai [CYP3A4 substratai]</p> <p>Alfentanilis (vienkartinė 20 µg/kg dozė, kartu vartojant naloksoną)</p> <p>Fentanilis (vienkartinė 5 µg/kg dozė)</p>	<p>Paskelbto nepriklausomo tyrimo duomenimis, alfentanilio $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 kartus</p> <p>Paskelbto nepriklausomo tyrimo duomenimis, fentanilio $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 karto</p>	<p>Reikia apsvarstyti alfentanilio, fentanilio ir kitų savo struktūra į alfentanilį panašių trumpai veikiančių opioidų, kurių metabolizmą veikia CYP3A4 (pvz., sufentanilio), dozės mažinimo galimybę.</p> <p>Rekomenduojama intensyviai ir dažnai stebėti, ar nepasireiškia kvėpavimo slopinimas ir kiti su opioidų vartojimu susiję nepageidaujami reiškiniai.</p>
<p>Statinai (pvz., lovastatinas) [CYP3A4 substratai]</p>	<p>Nors klinikinių tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas didins statinų, kurių metabolizmą veikia CYP3A4, koncentracijas plazmoje ir dėl to gali pasireikšti rbdomiolizė.</p>	<p>Jeigu negalima išvengti vorikonazolo skyrimo kartu su statiniais, metabolizuojamais CYP3A4 reikia apsvarstyti statino dozės mažinimo galimybę.</p>
<p>Sulfonilkarbamido dariniai (pvz., tolbutamidas, gliburidas) [CYP2C9 substratai]</p>	<p>Nors tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas didins sulfonilkarbamido darinių koncentracijas plazmoje ir dėl to gali pasireikšti hipoglikemija.</p>	<p>Rekomenduojama atidžiai stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje. Reikia apgalvotai sumažinti sulfonilkarbamido darinių dozę.</p>

Žiemės (<i>vinca</i>) alkaloidai (pvz., vinkristinas ir vinblastinas) [CYP3A4 substratai]	Nors tyrimų neatlikta, tikėtina, kad vorikonazolas didins žiemės alkaloidų koncentracijas plazmoje ir dėl to gali pasireikšti neurotoksinis poveikis.	Reikia apsvarstyti žiemės alkaloidų dozės mažinimo galimybę.
Kiti ŽIV proteazės inhibitoriai (pvz., sakvinavirus, amprenavirus ir nelfinavirus)* [CYP3A4 substratai ir inhibitoriai]	Klinikinių tyrimų neatlikta. Tyrimai <i>in vitro</i> rodo, kad vorikonazolas gali slopinti ŽIV proteazės inhibitorių metabolizmą, o ŽIV proteazės inhibitoriai irgi gali slopinti vorikonazolo metabolizmą.	Reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia koks nors vaistinių preparatų sukeltas toksinis poveikis ir (arba) ar nemažėja veiksmingumas, ir gali prireikti keisti dozę.
Kiti nenukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI) (pvz., delavirdinas, nevirapinas)* [CYP3A4 substratai, inhibitoriai arba CYP450 sužadinantys vaistiniai preparatai]	Klinikinių tyrimų neatlikta. Tyrimai <i>in vitro</i> rodo, kad NNATI gali slopinti vorikonazolo metabolizmą, o vorikonazolas gali slopinti NNATI metabolizmą. Efavireno poveikio vorikonazolui duomenys rodo, kad NNATI gali sužadinti vorikonazolo metabolizmą.	Reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia koks nors vaistinių preparatų sukeltas toksinis poveikis ir (arba) ar nemažėja veiksmingumas, ir gali prireikti keisti dozę.
Tretinoinas [CYP3A4 substratas]	Nors tyrimų neatlikta, vorikonazolas gali padidinti tretinoino koncentraciją ir nepageidaujamų reakcijų (smegenų pseudonavikų atsiradimo, hiperkalcemijos) riziką.	Gydymo vorikonazolu metu ir jį nutraukus rekomenduojama koreguoti tretinoino dozę.
Cimetidinas (400 mg dozė 2 x per parą) [nespecifinis CYP450 inhibitorius ir skrandžio pH didinantis vaistinis preparatas]	Vorikonazolo C_{max} ↑ 18 % Vorikonazolo AUC_{τ} ↑ 23 %	Dozės keisti nereikia.
Digoksinas (0,25 mg 1 x per parą) [P-gp substratas]	Digoksino C_{max} ↔ Digoksino AUC_{τ} ↔	Dozės keisti nereikia.
Indinaviras (800 mg dozė 3 x per parą) [CYP3A4 inhibitorius ir substratas]	Indinaviro C_{max} ↔ Indinaviro AUC_{τ} ↔ Vorikonazolo C_{max} ↔ Vorikonazolo AUC_{τ} ↔	Dozės keisti nereikia.
Makrolidų grupės antibiotikai Eritromicinas (1 g 2 x per parą) [CYP3A4 inhibitorius] Azitromicinas (500 mg 1 x per parą)	Vorikonazolo C_{max} ir AUC_{τ} ↔ Vorikonazolo C_{max} ir AUC_{τ} ↔ Vorikonazolo poveikis eritromicinui arba azitromicinui nežinomas.	Dozės keisti nereikia.
Mikofenolio rūgštis (vienkartinė 1 g dozė) [UDF-gliukuroniltransferazės substratas]	Mikofenolio rūgšties C_{max} ↔ Mikofenolio rūgšties AUC_t ↔	Dozės keisti nereikia.

<p>Kortikosteroidai Prednizolonas (vienkartinė 60 mg dozė) <i>[CYP3A4 substratas]</i></p>	<p>Prednizolono C_{max} ↑ 11 % Prednizolono $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %</p>	<p>Dozės keisti nereikia. Pacientus, kurie ilgą laiką gydomi vorikonazolu ir kortikosteroidais (įskaitant įkvepiamuosius kortikosteroidus, pvz., budezonidą ir į nosį vartojamus kortikosteroidus), reikia atidžiai stebėti dėl antinksčių žievės disfunkcijos gydymo metu ir nutraukus gydymą vorikonazolu (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Ranitidinas (150 mg dozė 2 x per parą) <i>[skrandžio pH didinantis vaistinis preparatas]</i></p>	<p>Vorikonazolo C_{max} ir AUC_{τ} ↔</p>	<p>Dozės keisti nereikia.</p>
<p>Flukloksacilinas <i>[CYP450 induktorius]</i></p>	<p>Gauta pranešimų apie reikšmingai sumažėjusią vorikonazolo koncentraciją plazmoje.</p>	<p>Jei vorikonazolo ir flukloksacilino vartojimo kartu negalima išvengti, reikia stebėti, ar nesumažėja vorikonazolo veiksmingumas (pvz., atlikti vaisto koncentracijos kraujyje stebėseną; gali reikėti padidinti vorikonazolo dozę.</p>

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie vorikonazolo vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Voriconazole Accord nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai nauda motinai persveria galimą riziką vaisiui.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Žindymas

Ar vorikonazolo prasiskverbia į motinos pieną, nenustatyta. Vis dėlto, pradėjus vartoti Voriconazole Accord, žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenimis, žiurkių patinų ir patelių vislumo sutrikimo nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Voriconazole Accord gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Vaistinis preparatas gali laikinai sukelti grįžtamą regos pokyčių, įskaitant matymą lyg per miglą, pakitusį matymo suvokimą ir (arba) fotofobiją. Jei pacientui pasireiškia tokių simptomų, jam reikia vengti pavojingo darbo, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Duomenys apie vorikonazolo vartojimo saugumą suaugusiesiems remiasi bendra daugiau kaip 2 000 tiriamųjų saugumo duomenų baze (įskaitant 1 603 suaugusius pacientus klinikinių tyrimų metu vartojusius vaistinio preparato gydymui) ir dar 270 suaugusiųjų, klinikinių tyrimų metu vaistinio preparato vartojusių profilaktikai. Tai buvo heterogeninė populiacija, įskaitant pacientus, sergančius kraujo piktybinėmis ligomis, ŽIV užsikrėtusius pacientus, kurie sirgo stemplės kandidamikoze ir vaistiniams preparatams atsparia grybelių sukelta infekcine liga, pacientus, kuriems nebuvo neutropenijos, bet buvo kandidemija ar aspergiliozė, bei sveikus savanorius.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo regėjimo sutrikimas, karščiavimas, išbėrimas, vėmimas, pykinimas, viduriavimas, galvos skausmas, periferinė edema, nukrypę nuo normos kepenų funkcijos tyrimai, kvėpavimo sutrikimo sindromas ir pilvo skausmas.

Nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Kliniškai reikšmingų saugumo pokyčių atsižvelgiant į amžių, rasę ar lytį nepastebėta.

Nepageidaujamos reakcijos lentelėje

Toliau esančioje lentelėje nurodytos atvirų klinikinių tyrimų metu nustatytos dėl įvairių priežasčių bendrai 1 873 suaugusiesiems iš gydomųjų (1 603) ir profilaktinių (270) tyrimų pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ir jų dažnio kategorijos, kurios išvardytos pagal organų sistemų klases.

Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateiktas pagal jo sunkumo pobūdį.

Nepageidaujamas poveikis, nustatytas asmenims, vartojantiems vorikonazolą

Organų sistemų klasė	Labai dažni $\geq 1/10$	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$	Reti nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos		sinusitas	pseudomembraninis kolitas		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)					plokščiųjų ląstelių karcinoma (įskaitant odos PLV <i>in situ</i> arba Bovenio ligą)*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		agranulocitozė ¹ , pancitopenija, trombocitopenija ² , leukopenija, anemija	kaulų čiulpų nepakankamumas, limfadenopatija, eozinofilija	diseminuota intravaskulinė koaguliacija	

Organų sistemų klasė	Labai dažni ≥ 1/10	Dažni nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažni nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100	Reti nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1000	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Imuninės sistemos sutrikimai			padidėjęs jautrumas	anafilaktoidinė reakcija	
Endokrininiai sutrikimai			antinksčių nepakankamumas, hipotirodizmas	hipertirodizmas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	periferinė edema	hipoglikemija, hipokalemija, hiponatremija			
Psichikos sutrikimai		depresija, haliucinacijos, nerimas, nemiga, ažitacija, sumišimo būklė			
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	traukuliai, sinkopė, drebulys, hipertonijs ³ , parestezija, mieguistumas, galvos svaigimas	smegenų edema, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidinis sutrikimas ⁵ , periferinė neuropatija, ataksija, hipostezijs, disgeuzija	hepatinė encefalopatija, <i>Guillain-Barre</i> sindromas, nistagmas	
Akių sutrikimai	regėjimo sutrikimas ⁶	tinklainės kraujosruva	regos nervo sutrikimas ⁷ , papiloedema ⁸ , okulogirinė krizė, diplopijs, skleritas, blefaritas	regos nervo atrofija, ragenos drumstis	
Ausų ir labirintų sutrikimai			klausos aštrumo sumažėjimas, galvos svaigimas, spengimas ausyse		
Širdies sutrikimai		supraventrikulinė aritmija, tachikardija, bradikardija	skilvelių virpėjimas, skilvelių ekstrasistolės, skilvelių tachikardija, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje, supraventrikulinė tachikardija	<i>torsades de pointes</i> , visiška atrioventrikulinė blokada, Hiso pluošto kojtės blokada, mazginis ritmas	
Kraujagyslių sutrikimai		hipotenzija, flebitas	tromboflebitas, limfagitas		

Organų sistemų klasė	Labai dažni ≥ 1/10	Dažni nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažni nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100	Reti nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1000	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	kvėpavimo distreso sindromas ⁹	ūminis kvėpavimo distreso sindromas, plaučių edema			
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, pykinimas	cheilitas, dispepsija, vidurių užkietėjimas, gingivitas	peritonitas, pankreatitas, liežuvio patinimas, duodenitas, gastroenteritas, glositas		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	nuo normos nukrypę kepenų funkcijos tyrimai	gelta, cholestazinė gelta, hepatitas ¹⁰	kepenų nepakankamumas, hepatomegalija, cholecistitas, tulžies pūslės akmenligė		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	išbėrimas	eksfoliacinis dermatitas, alopecija, makulopapulinis išbėrimas, niežulys, eritema	Stivenso ir Džonsono sindromas, fototoksiškumas, purpura, urtikarija, alerginis dermatitas, papulinis išbėrimas, makulinis išbėrimas, egzema	toksinė epidermio nekrolizė, angioedema, spindulinė (aktininė) keratozė*, pseudoporfirija, daugiaformė eritema, psoriazė, medikamentinis išbėrimas, retai pasitaikanti vaisto reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)	odos raudonoji vilkligė*, strazdanos*, šlakai (lentigo)*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		nugaros skausmas	artritas		periostitas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, hematurija	inkstų kanalėlių nekrozė, proteinurija, nefritas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo	karščiavimas	krūtinės skausmas, veido edema ¹¹ , astenija, šaltkrėtis	infuzijos vietos reakcija, į gripą panaši liga		

Organų sistemų klasė	Labai dažni ≥ 1/10	Dažni nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažni nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100	Reti nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1000	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
vietos pažeidimai					
Tyrimai		kreatinino kraujyje padaugėjimas	šlapalo kraujyje padaugėjimas, cholesterolio kraujyje padaugėjimas		

*Nepageidaujama reakcija nustatyta pateikus vaistinį preparatą į rinką

¹ Įskaitant febrilinę neutropeniją ir neutropeniją.

² Įskaitant imuninę trombocitopeninę purpurą.

³ Įskaitant sprando rigidiškumą ir tetanią.

⁴ Įskaitant hipoksinę-išeminę encefalopatiją ir metabolinę encefalopatiją.

⁵ Įskaitant akatiziją ir parkinsonizmą.

⁶ Žr. „Regos sutrikimų“ paragrafą 4.8 skyriuje.

⁷ Pateikus vaistinį preparatą į rinką buvo pranešta apie užsitęsusi regos nervo neuritą. Žr. 4.4 skyrių.

⁸ Žr. 4.4 skyrių.

⁹ Įskaitant dusulį ir dusulį fizinio krūvio metu.

¹⁰ Įskaitant vaistų sukeltą kepenų pažeidimą, toksinį hepatitą, kepenų ląstelių pažeidimą ir toksinį poveikį kepenims.

¹¹ Įskaitant periorbitalinę edemą, lūpų edemą ir burnos edemą.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Regos sutrikimai

Klinikinių tyrimų duomenimis, su vorikonazolo vartojimu susijęs regos sutrikimas (įskaitant neryškų matymą, fotofobiją, chloropsiją, chromatopsiją, daltonizmą, cianopsiją, akių sutrikimą, aureolių matymą, vištakumą, oscilopsiją, fotopsiją, mirgančią skotomą, sumažėjusį regos aštrumą, regėjimo ryškumą, regos lauko defektą, „skraidančias museles“ ir ksantopsiją) pasireiškė labai dažnai. Šie regos pokyčiai buvo laikini ir visiškai grįžtami, dauguma jų savaime visiškai išnyko per 60 minučių ir nesukėlė kliniškai reikšmingo ilgai trunkančio regėjimo sutrikimo. Nustatyta, kad sutrikimai silpnėjo, vartojant kartotines vorikonazolo dozes. Paprastai regos sutrikimai buvo nesunkūs, jie nesukėlė ilgalaikių pasekmių, retai dėl sukeltų pokyčių gydymą prireikė nutraukti. Regos sutrikimai gali būti siejami su didele preparato koncentracija plazmoje ir (arba) doze.

Poveikio mechanizmas nežinomas, labiausiai tikėtina, kad vaistinio preparato veikimo vieta yra tinklainė. Vorikonazolo poveikio tinklainės funkcijai tyrimai su sveikais savanoriais parodė, kad preparatas sukelia elektroretinogramos (ERG) bangos formos amplitudės sumažėjimą. ERG rodo tinklainės elektros sroves. ERG pokyčiai neprogresavo 29 dienų gydymo laikotarpio metu ir ERG visiškai sunormalėja nutraukus vorikonazolo vartojimą.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie nepageidaujamas ilgalaikes akių reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Odos reakcijos

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad pacientams, gydytiems vorikonazolu, odos reakcijos pasireiškia labai dažnai, tačiau tie ligoniai sirgo ir sunkiomis gretutinėmis ligomis bei kartu vartojo daug vaistinių preparatų. Daugelis išbėrimų buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo. Vorikonazolo vartojusiems pacientams pasireiškė sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR), įskaitant Stivenso ir

Džonsono sindromą (angl. SJS) (nedažnai), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) (retai), vaisto reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS) (retai) ir daugiaformę eritemą (retai) (žr. 4.4 skyrių).

Jei atsiranda išbėrimas, ligonį reikia atidžiai sekti ir, jei pažeidimas sunkėja, gydymą Voriconazole Accord nutraukti. Pastebėta pavienių fotosensibilizacijos (pavyzdžiui, strazdanų, šlakų (lentigo) ir spindulinės (aktininės) keratozės), ypač vaistinių preparatą vartojant ilgai, atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pranešta apie odos plokščiųjų ląstelių vėžį (įskaitant odos PLV *in situ* arba Bovenio ligą) pacientams, kurie ilgą laiką gydėsi Voriconazole Accord. Mechanizmas nenustatytas (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos tyrimai

Bendro transaminazių aktyvumo padaugėjimo $> 3 \times \text{VNR}$ (nebūtinai nepageidaujamos reakcijos) pacientams, kurie vartojo vorikonazolą gydymo ir profilaktikos tikslais, dažnis vorikonazolo klinikinės programos metu buvo 18,0 % (319 atvejų iš 1 768) suaugusiesiems ir 25,8 % (73 atvejai iš 283) vaikams. Tyrimais nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas gali būti siejamas su didele vaistinio preparato koncentracija plazmoje ir (arba) doze.

Dauguma pakitusių kepenų funkcijos rodmenų sunormalėja gydymo metu nekeičiant dozės arba ją sumažinus, įskaitant gydymo nutraukimą.

Sunkus toksinis vorikonazolo poveikis kepenims gali būti siejamas su kitokiomis sunkiomis gretutinėmis pacientų ligomis, įskaitant gelta, hepatitą bei kepenų funkcijos nepakankamumą, sukeltą mirtį (žr. 4.4 skyrių).

Profilaktika

Atvirajame, palyginamajame daugiacentriame tyrime, kuriame buvo lygintas vorikonazolas ir itrakonazolas, kaip pirmaeilis profilaktikai vartojamas vaistinis preparatas, suaugusiesiems ir paaugliams, kuriems buvo atlikta alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija be anksčiau patvirtinto ar tikėtino IFI, 39,3 % tiriamųjų buvo visam laikui nutrauktas vorikonazolo vartojimas dėl nepageidujamų reiškinių, palyginus su 39,6 % tiriamųjų, kurie vartojo itrakonazolą. Dėl skubaus gydymo reikalaujančių nepageidujamų reiškinių kepenims tiriamojo preparato vartojimas buvo visiškai nutrauktas 50 tiriamųjų (21,4 %), kurie buvo gydomi vorikonazolu, ir 18 tiriamųjų (7,1 %), gydomų itrakonazolu.

Vaikų populiacija

Vorikonazolo saugumas buvo tirtas tyrimuose, kuriuose dalyvavo 288 vaikai nuo 2 iki < 12 metų (169) ir nuo 12 iki < 18 metų (119), kurie klinikinių tyrimų metu vartojo vorikonazolą profilaktikai (183) ir gydymui (105). Vorikonazolo saugumas papildomai buvo tirtas nuo 2 iki < 12 metų amžiaus vaikams, kurie buvo stebimi labdaros programose (158 vaikai). Apskritai, vorikonazolo saugumo pobūdis vaikų populiacijoje buvo panašus į suaugusiųjų. Tačiau klinikinių tyrimų metu dažniau pranešta apie kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo tendenciją kaip apie nepageidujamą reakciją (transaminazių aktyvumas padidėjo 14,2 % vaikų, palyginti su 5,3 % suaugusiųjų) vaikų populiacijai, palyginti su suaugusiaisiais. Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauti duomenys rodo, kad vaikams odos reakcijų (ypač eritema) gali atsirasti dažniau nei suaugusiesiems. 22 jaunesniems kaip 2 metų ligoniams, gydytiems vorikonazolu pagal labdaros programą, pasireiškė tokios nepageidujamos reakcijos (jų sąsajos su vorikonazolu paneigti negalima): padidėjusio jautrumo šviesai reakcija (1), aritmija (1), pankreatitas (1), bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (1), kepenų fermentų kiekio padidėjimas (1), išbėrimas (1), regos nervo disko edema (1). Po vaistinio preparato patekimo į rinką gauta pranešimų apie vaikus ir paauglius, susirgusius pankreatitu.

Pranešimas apie įtariamas nepageidujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo 3 perdozavimo atvejai (visi atvejai įvyko vaikams, kuriems į veną buvo infuzuota dozė iki penkių kartų didesnė už rekomenduojamą). Vienam pacientui pasireiškė 10 minučių trukusi nepageidaujama reakcija - fotofobija.

Priešnuodis vorikonazolui nežinomas.

Vorikonazolą galima pašalinti hemodialize, jo klirensas yra 121 ml/min. Jei preparato perdozuojama, vorikonazolą iš organizmo galima šalinti hemodializuojant.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešgrybeliniai vaistiniai preparatai, triazolo ir tetrazolo dariniai, ATC kodas – J02A C03.

Veikimo mechanizmas

Vorikonazolas yra triazolų grupės priešgrybelinis vaistinis preparatas. Svarbiausias vorikonazolo veikimo mechanizmas yra grybelių citochromo P-450 veikiamo 14 alfa lanosterolio demetilavimo (svarbiausio grybelių ergosterolio biosintezės etapo) slopinimas. 14 alfa metilsterolių kaupimasis yra susijęs su tolesniu ergosterolio kiekio mažėjimu grybelių ląstelių membranoje ir gali būti susijęs su priešgrybeliniu vorikonazolo aktyvumu. Nustatyta, kad vorikonazolas gali būti selektyvesnis grybelių citochromo P450 izofermentams nei įvairių žinduolių P-450 izofermentų sistemoms.

Farmakokinetikos / farmakodinamikos ryšys

Dešimties gydymo tyrimų duomenimis, atskirų tiriamųjų vidutinių ir didžiausių koncentracijų plazmoje mediana visuose tyrimuose buvo atitinkamai 2 425 ng/ml (intervalas tarp kvartilų nuo 1 193 iki 4 380 ng/ml) ir 3 742 ng/ml (intervalas tarp kvartilų nuo 2 027 iki 6 302 ng/ml). Teigiamo vidutinės, didžiausios arba mažiausios vorikonazolo koncentracijų plazmoje ryšio su veiksmingumu gydymo tyrimuose nepastebėta ir šis ryšys nebuvo tirtas profilaktikos tyrimuose.

Klinikinių tyrimų farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenų analizės parodė teigiamą vorikonazolo koncentracijų plazmoje ryšį su nenormaliais kepenų funkcijos tyrimų rodmenimis bei regėjimo sutrikimais. Dozės koregavimas profilaktikos tyrimuose nebuvo tirtas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimų *in vitro* duomenimis, vorikonazolui būdingas plataus spektro priešgrybelinis aktyvumas su stipriu priešgrybeliniu poveikiu *Candida* rūšims (įskaitant flukonazolui atsparias *C. krusei* ir atsparias *C. glabrata* bei *C. albicans* padermes) ir fungicidiniu poveikiu visoms tirtoms *Aspergillus* rūšims. Be to, vorikonazolas parodė fungicidinį aktyvumą *in vitro* prieš sparčiai besidauginančius grybelinius sukėlėjus, įskaitant, pavyzdžiui, *Scedosporium* arba *Fusarium*, kurių jautrumas esamiems priešgrybeliniams vaistiniams preparatams yra ribotas.

Nustatytas klinikinis veiksmingumas (visiškas arba dalinis atsakas) prieš *Aspergillus* rūšis, įskaitant *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* rūšis, įskaitant *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ir *C. tropicalis* ir nedidelį skaičių *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* ir *C. guilliermondii*, *Scedosporium* rūšis, įskaitant *S. apiospermum*, *S. prolificans* ir *Fusarium* rūšis.

Kitos gydytos grybelių sukeltos infekcinės ligos (atsakas dažnai buvo arba dalinis, arba visiškas) buvo pavieniai *Alternaria* rūšių, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* rūšių, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* rūšių, įskaitant *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ir *Trichosporon* rūšių, įskaitant *T. beigelii* sukeltų infekcinių ligų atvejai.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad vaistinis preparatas veikia iš ligonio organizmo išskirtas *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora* rūšis ir *Histoplasma capsulatum*. Daugumos padermių mikroorganizmus vorikonazolas slopina, kai jo koncentracija būna 0,05–2 µg/ml.

In vitro vorikonazolas veikia *Curvularia* ir *Sporothrix* rūšis, tačiau klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

Jautrumo ribos

Prieš gydymą, iš ligonio organizmo reikia išskirti ir nustatyti ligą sukėlusį mikroorganizmą: išauginti grybelių kultūrą ir daryti kitokius laboratorinius (serologinius, histopatologinius) tyrimus. Gydymą galima pradėti dar nežinant grybelių kultūrų tyrimo ar laboratorinių tyrimų rezultatų, vis dėlto juos sužinojus, gydymą reikia tinkamai koreguoti.

Rūšys, kurios dažniausiai sukelia infekciją žmogui, yra *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ir *C. krusei*, visoms joms vorikonazolo mažiausia slopinamoji koncentracija (MSK) dažniausiai yra mažesnė kaip 1 mg/l.

Vis dėlto *in vitro* vorikonazolo aktyvumas *Candida* rūšims yra nevienodas. Konkrečiai *C. glabrata* atžvilgiu vorikonazolo MSK flukonazolui atspariems izoliatams yra proporcingai didesnė nei flukonazolui jautriems izoliatams. Todėl kiekvieną kartą reikia stengtis identifikuoti *Candida* rūšį. Jeigu yra galimybė atlikti priešgrybelinio jautrumo mėginį, MSK duomenis galima interpretuoti, naudojant jautrumo ribų kriterijus, kuriuos nustatė Europos antimikrobinio jautrumo tyrimų komitetas (angl., *the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]*).

EUCAST jautrumo ribos

<i>Candida</i> ir <i>Aspergillus</i> rūšys	Minimalios slopinimo koncentracijos (MSK) ribos (mg/l)	
	≤J (jautrios)	>A (atsparios)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Įrodymų nepakanka	ĮN
<i>Candida krusei</i>	Įrodymų nepakanka	ĮN
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	ĮN	ĮN
Su rūšimi nesusijusios ribos, nustatytos <i>Candida</i> ³	ĮN	ĮN
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ĮN ⁵	ĮN ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	ĮN ⁵	ĮN ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	ĮN ⁵	ĮN ⁵
Su rūšimi nesusijusios ribos ⁶	ĮN	ĮN
¹ Padermės, kurių MSK didesnės už jautrių/ tarpinių (J / T) mikroorganizmų jautrumo ribas pasitaiko retai arba jų iki šiol nenustatyta. Bet kurio tokio izoliato identifikaciją ir antimikrobinio jautrumo mėginį reikia kartoti ir, jeigu duomenys pasitvirtina, izoliatą		

nusiųsti į etaloninę laboratoriją. Kol bus gauta įrodymų, susijusių su patvirtintų izoliatų, kurių MSK didesnė nei dabartinės atsparumo ribos, klinikiškai atsaku, jie turi būti registruojami kaip atsparūs. 76 % klinikiškai atsakas pasiektas infekcijoms, sukeltoms žemiau išvardytų rūšių, kai MSK buvo mažesnės nei epidemiologinės kirpinio vertės arba joms lygios. Todėl laikoma, kad laukinio tipo *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* ir *C. tropicalis* populiacijos yra jautrios.

² Šių rūšių epidemiologinio kirpinio vertės (angl. ECOFF) iš esmės aukštesnės, nei nustatytos *C. albicans*.

³ Su rūšimi nesusijusios ribos nustatytos daugiausia remiantis FK / FD duomenimis ir nuo konkrečių *Candida* rūšių MSK pasiskirstymo nepriklauso. Jos skirtos naudoti tik tiems mikroorganizmams, kuriems konkrečių ribų nenustatyta.

⁴ Techninio neapibrėžtumo sritis (angl. ATU) lygi 2. Registruoti kaip „A“ pridedant šią pastabą:

„Tam tikromis klinikinėmis aplinkybėmis (neinvazinės formos infekcijų atveju) vorikonazolą naudoti galima, jeigu užtikrinama pakankama ekspozicija“.

⁵ Šių rūšių epidemiologinio kirpinio vertės (angl. ECOFF) iš esmės vienu dvigubu skiedimu aukštesnės, nei nustatytos *A. fumigatus*.

⁶ Su rūšimi nesusijusių ribų nenustatyta.

Klinikinių tyrimų duomenys

Šiame skyrelyje aprašytas sėkmingo gydymo (t. y. visiško arba dalinio atsako) rezultatas.

Aspergillus infekcija. Preparato efektyvumas, gydant aspergilioze sergančius pacientus, kurių prognozė bloga

In vitro vorikonazolą sukelia fungicidinį poveikį *Aspergillus* rūšims. Ūminės invazinės aspergiliozės pagrindinio gydymo vorikonazolu poveikio efektyvumo ir pacientų išgyvenamumo pailgėjimo, palyginti su įprastiniu gydymu amfotericinu B, atviras tyrimas buvo atliktas keliuose centruose, kuriuose 12 savaičių buvo gydomi 277 atsitiktiniu būdu parinkti ligoniai, kurių imuninės sistemos funkcija buvo nepakankama.

Į veną buvo vartota įsotinama 6 mg/kg vorikonazolo dozė kas 12 valandų pirmąsias 24 valandas, vėliau – palaikomoji 4 mg/kg dozė kas 12 valandų mažiausiai 7 paras. Vėliau gydymą galima keisti į geriamąją formą ir vartoti 200 mg dozė kas 12 valandų. Gydymas vorikonazolu į veną truko vidutiniškai 10 parų (kitimo sritis nuo 2 iki 85 parų). Baigus gydymą vorikonazolu į veną, gydymas vorikonazolu truko vidutiniškai 76 paras (nuo 2 iki 232 parų).

53 % vorikonazolu gydytų pacientų bendras vaistinio preparato poveikis buvo patenkinamas (iš dalies arba visiškai išnyko visi būdingi simptomai ir požymiai, išnyko rentgenologinių arba bronchoskopinių tyrimų metu nustatyti pradiniai pokyčiai), o gydant palyginamuoju preparatu, toks poveikis pasireiškė 31 % pacientų. 84 dienas išgyvenusių vorikonazolu gydytų pacientų procentas buvo statistiškai patikimai didesnis nei gydytų palyginamuoju vaistiniu preparatu. Be to, laiko iki mirties ir laiko iki gydymo nutraukimo dėl vorikonazolo toksinio poveikio atžvilgiu, klinikiniai ir statistiniai duomenys rodė, kad pastarasis vaistinis preparatas yra efektyvesnis.

Šis tyrimas patvirtina anksčiau atliktų tyrimų rezultatus, rodančius teigiamą rezultatą rizikos grupės pacientams, kurių ligos prognozė buvo bloga, įskaitant recipiento ir donoro organų nesuderinamumo ligą, ir ypač tuo atveju, jei sergama infekcine smegenų liga (paprastai susijusios su 100 % mirtinumu).

Tyrimai atlikti įtraukiant ligonius, sergančius smegenų, sinusų, plaučių ir išsėtine aspergilioze, kuriems buvo transplantuoti kaulų čiulpai, standieji organai bei kurie sirgo kraujo ar kitokiu vėžiu arba AIDS.

Kandidemija pacientams, kuriems nėra neutropenijos

Atviro palyginamojo tyrimo metu buvo palygintas vorikonazolo veiksmingumas su amfotericino B ir vėliau flukonazolo, kaip pirmojo preparato kandidemijos gydymui, veiksmingumu. Tyrime dalyvavo trys šimtai septyniasdešimt pacientų, kuriems nebuvo neutropenijos (vyresnių kaip 12 metų) ir kuriems buvo nustatyta kandidemija, iš jų 248 vartojo vorikonazolą. Devyniems vorikonazolą ir 5 amfotericiną B ir vėliau flukonazolą vartojusiems asmenims buvo patvirtinta grybelių sukelta giliųjų audinių infekcinė liga. Pacientai, kurie sirgo inkstų nepakankamumu, buvo pašalinti iš tyrimo. Vidutinė gydymo trukmė abiejose tyrimo grupėse buvo 15 dienų. Atliekant priminę analizę, Duomenų peržiūrėjimo komitetas (DPK), kuris nežinojo tiriamojo medikamento (aklasis būdas), gerą vaistinio preparato veiksmingumą vertino pasveikus arba pagerėjus visiems klinikiniam infekcinės ligos simptomams ir požymiams, išnaikinus *Candida* kraujyje ir infekcijos pažeistuose giliuosiuose audiniuose, praėjus 12 savaičių po gydymo pabaigos (GP). Pacientai, kurių būklė 12 savaitę po GP nebuvo įvertinta, priskirti prie tų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas. Šios analizės metu geras veiksmingumas nustatytas 41 % pacientų abiejose gydymo grupėse.

Antrinės analizės, kurios metu DPK vertino paskiausiu laiku (GP, arba 2, 6, 12 savaičių po GP), vorikonazolo ir amfotericino B, vėliau vartojant flukonazolą, geras veiksmingumas buvo atitinkamai 65% ir 71%. Tyrėjo nustatytas geras veiksmingumas kiekvieną vertinimo laikotarpį pateiktas lentelėje.

<i>Vertinimo laikas</i>	<i>Vorikonazolas (N=248)</i>	<i>Amfotericinas B → flukonazolas (N=122)</i>
<i>GP</i>	178 (72 %)	88 (72 %)
<i>2 savaitės po GP</i>	125 (50 %)	62 (51 %)
<i>6 savaitės po GP</i>	104 (42 %)	55 (45 %)
<i>12 savaičių po GP</i>	104 (42 %)	51 (42 %)

Candida sukeltos sunkios atsparios infekcinės ligos

Tyrimai atlikti su 55 pacientais, sergančiais sunkia atsparia sisteminė *Candida* sukelta infekcine liga (įskaitant kandidemiją, išsėtinę arba kitokią invazinę kandidamikozę), kuriai priešgrybelinio poveikio preparatai, ypač flukonazolas, buvo neefektyvūs. Geras poveikis pasireiškė 24 pacientams: 15 iš jų visiškai pasveiko, 9 iš dalies. Gydant flukonazolo poveikiui atsparių ne *albicans* rūšių sukeltą infekcinę ligą, geras poveikis pasireiškė 3 pacientams (visiškai pasveiko) iš 3, sergančių *C. krusei* sukelta infekcine liga, ir 6 pacientams iš 8, sergančių *C. glabrata* sukelta liga (5 ligoniai pasveiko visiškai, 1 iš dalies). Klinikinio poveikio veiksmingumas buvo paretas ribotais mikroorganizmų jautrumo duomenimis.

Scedosporium ir *Fusarium* sukeltos infekcinės ligos

Vorikonazolas efektyviai veikia toliau išvardytas retas grybelių rūšis.

Scedosporium rūšys

Vorikonazolo poveikis buvo geras 16 pacientų iš 28, sergančių *S. apiospermium* sukelta infekcine liga (6 ligoniai išgijo visiškai, 10 iš dalies), bei 2 pacientams (abu išgijo iš dalies) iš 7, užsikrėtusių *S. prolificans* sukelta infekcine liga. Be to, gerą poveikį preparatas sukėlė 1 ligoniui iš 3, kurie sirgo daugiausiai kaip vieno mikroorganizmo, įskaitant *Scedosporium* rūšių, sukelta infekcine liga.

Fusarium rūšys

Geras gydymasis vorikonazolo poveikis pasireiškė 7 pacientams (3 išgijo visiškai, 4 iš dalies) iš 17. Iš šių 7 ligonių 3 sirgo akių, 1 – sinusų ir 3 - išsėtine grybelių sukelta infekcine liga. Be to, keturi ligoniai, sergantys *Fusarium* rūšių sukelta liga, sirgo ir kitokių mikroorganizmų sukelta infekcine liga. 2 iš jų gydymas buvo sėkmingas.

Dauguma pacientų, vartojusių vorikonazolo aukščiau aprašytoms retoms infekcinėms ligoms gydyti, anksčiau buvo gydyti kitokiais vaistiniais preparatais nuo grybelių. Ligoniai šių preparatų netoleravo arba infekcija jų poveikiui buvo atspari.

Pirminė invazinių grybelinių infekcijų profilaktika – veiksmingumas pacientams, kuriems buvo atlikta hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija be anksčiau nustatytos ar įtariamos invazinės grybelių sukeltos infekcinės ligos

Vorikonazolas buvo lyginamas su itrakonazolu kaip pirmaeilis profilaktikai vartojamu vaistiniu preparatu, atvirame, palyginamajame daugiacentriame tyrime suaugusiems ir paaugliams, kuriems buvo atlikta alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija be anksčiau nustatytos ar įtariamos invazinės grybelių sukeltos infekcinės ligos. Sėkmė buvo apibrėžta kaip gebėjimas tęsti tiriamojo preparato vartojimą profilaktikai 100 parų po hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos (be sustojimo >14 parų) ir išgyventi be nustatytos ar įtariamos invazinės grybelių sukeltos infekcinės ligos 180 parų po hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos. Modifikuoto tikslingo gydymo (MITT) grupėje buvo 465 pacientai, kuriems buvo atlikta alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija, iš jų 45 % pacientų sirgo ūmine mieloleukemija. 58 % pacientų buvo taikomi mieloabliaciniai gydymo režimai. Profilaktika tiriamuoju preparatu buvo pradėta iš karto po hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos: 224 pacientai vartojo vorikonazolo ir 241 pacientas – itrakonazolo. Vidutinė profilaktinio gydymo vorikonazolu trukmė buvo 96 paros, o itrakonazolu – 68 paros MITT grupėje.

Sėkmės lygis ir kiti antriniai vertinimo kriterijai yra pateikti toliau lentelėje.

Tyrimo vertinimo kriterijai	Vorikonazolas N=224	Itrakonazolas N=241	Proporcijų skirtumas ir 95 % pasiklovimo intervalas (CI)	P vertė
Sėkmė 180* parą	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %) **	0,0002 **
Sėkmė 100 parą	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %) **	0,0006 **
Atlikta bent 100 parų profilaktinio gydymo tiriamuoju preparatu	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Išgyveno iki 180 paros	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Nustatyta arba įtariama invazinė grybelių sukelta infekcinė liga iki 180 paros	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Nustatyta arba įtariama invazinė grybelių sukelta infekcinė liga iki 100 paros	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Nustatyta arba įtariama invazinė grybelių sukelta infekcinė liga vartojant tiriamąjį preparatą	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Pagrindinis tyrimo vertinimo kriterijus

** Proporcijų skirtumas, 95 % CI ir p vertės, gautos po atsitiktinės atrankos koregavimo

Invazinės grybelių sukeltos infekcinės ligos protrūkio dažnis iki 180 paros ir pagrindinis tyrimo vertinimo kriterijus, kuris yra sėkmė 180 parą, pacientams, sergantiems AML ir kuriems yra taikomas mieloabliacinis gydymas, atitinkamai yra pateikta toliau lentelėje.

AML

Tyrimo vertinimo kriterijai	Vorikonazolas N=98	Itrakonazolas N=109	Proporcijų skirtumas ir 95 % pasiklovimo intervalas (CI)
Invazinės grybelių sukeltos infekcinės ligos protrūkis iki 180 paros	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Sėkmė 180* parą	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Pagrindinis tyrimo vertinimo kriterijus

** Vartojant 5 % ribą parodytas ne mažesnis veiksmingumas

** Proporcijų skirtumas, 95 % CI gautos po atsitiktinės atrankos koregavimo

Mieloabliacinio gydymo režimai

Tyrimo vertinimo kriterijai	Vorikonazolas N=125	Itrakonazolas N=143	Proporcijų skirtumas ir 95 % pasiklovimo intervalas (CI)
Invazinės grybelių sukeltos infekcinės ligos protrūkis iki 180 paros	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Sėkmė 180* parą	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Pagrindinis tyrimo vertinimo kriterijus

** Vartojant 5 % ribą parodytas ne mažesnis veiksmingumas

** Proporcijų skirtumas, 95 % CI gautos po atsitiktinės atrankos koregavimo

Antrinė invazinių grybelinių infekcijų profilaktika – veiksmingumas pacientams, kuriems buvo atlikta hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija ir anksčiau nustatyta ar įtariama invazinė grybelių sukelta infekcinė liga.

Vorikonazolas buvo tiriamas kaip antrinės profilaktikos priemonė atvirame, nepalyginamame daugiacentriame tyrime suaugusiems, kuriems buvo atlikta alogeninė hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija ir anksčiau nustatyta ar įtariama invazinė grybelių sukelta infekcinė liga. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo nustatytos ir įtariamoms invazinės grybelių sukeltos infekcinės ligos atsiradimo dažnis per pirmuosius metus po hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos. Modifikuoto tikslingo gydymo (MITT) grupėje buvo 40 pacientų, kurie anksčiau sirgo invazine grybelių sukelta infekcine liga, įskaitant 31 sergantį aspergilioze, 5 kandidiaze ir 4 kitomis invazinėmis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis. Vidutinė profilaktinio gydymo tiriamuoju preparatu trukmė buvo 95,5 paros MITT grupėje.

Per pirmuosius metus po hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos buvo nustatytos arba įtariamos invazinės grybelių sukeltos infekcinės ligos 7,5 % (3 iš 40 pacientų), įskaitant vieną kandidemiją, vieną scedosporiozę (abu atkritimo atvejai) ir vieną zigomikozę. Išgyvenimo dažnis 180 parą buvo 80,0 % (32 iš 40 pacientų), po 1 metų – 70,0 % (28 iš 40 pacientų).

Gydymo trukmė

Klinikinių tyrimų metu ilgiau kaip 12 savaičių vorikonazolo vartojo 705 pacientai, daugiau kaip 6 mėnesius - 164 ligoniai.

Vaikų populiacija

Penkiasdešimt trys vaikai nuo 2 iki < 18 metų buvo gydomi vorikonazolu dviejuose perspektyviniuose atviruose nelyginamuosiuose daugiacentriuose klinikiniuose tyrimuose. Viename tyrime dalyvavo 31 pacientas, sergantis galima, patvirtinta ar tikėtina invazine aspergilioze (IA), iš kurių 14 pacientų sirgo patvirtinta arba tikėtina IA ir jiems buvo atliekamos MITT veiksmingumo analizės. Kitame tyrime dalyvavo 22 pacientai, sergantys invazine kandidoze, įskaitant kandidemiją (ICC) ir ezofaginę kandidozę (EC), kuriems buvo reikalingas pirminis ar gelbstintis gydymas; 17 iš jų buvo atliekamos

MITT veiksmingumo analizės. Per 6 savaites vaistinis preparatas padarė poveikį 64,3 % (9 iš 14) pacientų, sergančių IA (40 % (2 iš 5) pacientų nuo 2 iki < 12 metų ir 77,8 % (7 iš 9) pacientų nuo 12 iki < 18 metų). Vaistinis preparatas GP padarė poveikį 85,7 % (6 iš 7) pacientų, sergančių ICC, ir 70 % (7 iš 10) pacientų, sergančių EC. Bendras atsako dažnis (ICC ir EC kartu sudėjus) – 88,9 % (8 iš 9) pacientų nuo 2 iki < 12 metų grupėje ir 62,5 % (5 iš 8) pacientų nuo 12 iki < 18 metų grupėje.

Klinikinės studijos vertinant QTc intervalą

Buvo atlikta placebo (neveiklaus preparato) panaudojimo, atsitiktinio tiriamųjų parinkimo ir vienos vaisto dozės skyrimo studija, siekiant išsiaiškinti, kaip kinta QTc intervalas tarp sveikų savanorių, gavusių ketokonazolą ir tris skirtingas geriamas vorikonazolo dozes. Įvertinus placebo įtaką rezultatui, didžiausias QTc pokytis nuo bazinės linijos buvo 5,1, 4,8 ir 8,2 ms, vartojant atitinkamai 800, 1 200 ir 1 600 mg vorikonazolo dozes, ir 7,0 ms po 800 mg ketokonazolo dozės. Nei vienoje iš tirtų grupių nebuvo QTc reikšmės nukrypimo nuo bazinės linijos daugiau kaip 60 ms. Tyrimo metu nebuvo nustatyta QTc intervalo didesnio už kliniškai svarbią 500 ms reikšmę.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendras farmakokinetikos apibūdinimas

Buvo tirta vorikonazolo farmakokinetika sveikų savanorių, specialių žmonių grupių ir ligonių organizme. Pacientai, kuriems buvo aspergiliozės rizika (daugelis jų sirgo piktybiniais limfinių audinių arba kraujodaros organų piktybiniais navikais), 14 dienų du kartus per parą gėrė po 200 mg arba 300 mg vorikonazolo. Nustatyta, kad preparato rezorbcija vyksta greitai ir vienodai, vaistinio preparato kaupimasis ir nelinijinė farmakokinetika yra tokia pati kaip ir sveikų žmonių organizme.

Dėl vorikonazolo metabolizmo įsotrinimo jo farmakokinetika būna nelinijinė. Didinant dozę, daugiau nei proporcingai didėja vaistinio preparato ekspozicija (AUC_{τ}). Nustatyta, kad vietoj 200 mg geriamojo vorikonazolo dozės, vartojamos du kartus per parą, pradėjus vartoti po 300 mg du kartus per parą, 2,5 karto padidėja jo ekspozicija (AUC_{τ}). Vartojant palaikomąją 200 mg dozę per burną (arba 100 mg pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg), buvo pasiekta panaši vorikonazolo ekspozicija, kaip vartojant 3 mg/kg dozę į veną. Vartojant palaikomąją 300 mg dozę per burną (arba 150 mg pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg), buvo pasiekta panaši vorikonazolo ekspozicija, kaip vartojant 4 mg/kg dozę į veną. Vartojant pagal rekomenduojamą planą į veną arba įsotinamąją dozę per burną, vaistinio preparato koncentracijos plazmoje pusiausvyrą nusistovi per pirmąsias 24 valandas. Jei įsotinama doze neįsotinama, vartojant kartotines vorikonazolo dozes du kartus per parą, daugelio tiriamųjų organizme vaistinis preparatas kaupiasi ir koncentracijos plazmoje pusiausvyrą nusistovi 6-ą parą.

Absorbcija

Išgertas vorikonazolas greitai ir visiškai absorbuojamas. Jo didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) pasiekama praėjus 1-2 val. po dozės pavartojimo. Išgerto vorikonazolo absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 96 %. Vartojant kartotines vorikonazolo dozes su labai riebiu maistu, C_{max} ir AUC_{τ} atitinkamai sumažėja 34 % ir 24 %. Skrandžio pH pokytis vorikonazolo absorbcijai įtakos nedaro.

Pasiskirstymas

Vorikonazolas plačiai pasiskirsto organizmo audiniuose, nusistovėjusios koncentracijos pasiskirstymo tūris yra maždaug 4,6 l/kg kūno masės. Su plazmos baltymais jungiasi maždaug 58 % preparato.

Iš aštuonių žmonių, dalyvavusių labdaros programoje, paimtuose cerebrospinalinio skysčio pavyzdžiuose vorikonazolo koncentracija buvo tokia, kurią nustatyti įmanoma.

Biotransformacija

Tyrimai *in vitro* parodė, kad vorikonazolo metabolizmą veikia kepenų citochromo P450 CYP2C19, CYP22C9 ir CYP3A4 izofermentai.

Vorikonazolo farmakokinetikos kintamumas skirtingų pacientų organizme yra labai didelis.

Tyrimais *in vivo* nustatyta, kad CYP2C19 yra labai svarbus vorikonazolo metabolizmui. Šis fermentas rodo genetinį polimorfizmą. Pavyzdžiui, 15–20 % azijiečių organizme metabolizmas yra silpnas ir tik 3–5 % baltosios ir juodosios rasės žmonių organizme metabolizmas yra silpnas. Tyrimai, atlikti su sveikais baltosios ir japonų rasės tiriamaisiais, parodė, kad jei ligonio organizme metabolizmas yra silpnas, vorikonazolo ekspozicija (AUC_T) būna vidutiniškai 4 kartus didesnė nei homozigotinių pacientų, kurių organizme metabolizmas yra intensyvus. Heterozigotinių žmonių, kurių organizme vorikonazolo metabolizmas vyksta intensyviai, vaistinio preparato ekspozicija yra maždaug 2 kartus didesnė nei analoginių homozigotinių pacientų.

Svarbiausias vorikonazolo metabolitas yra N-oksidas, kuris sudaro 72 % visų plazmoje esančių radioaktyvių metabolitų. Šis metabolitas sukelia labai nedidelį priešgrybelinį poveikį ir bendram vorikonazolo poveikiui įtakos nedaro.

Eliminacija

Vorikonazolas eliminuojamas per kepenis metabolizmo būdu, mažiau kaip 2 % dozės šalinama nepakitusio vaistinio preparato pavidalu su šlapimu.

Į veną injekavus kelias radioaktyvaus vorikonazolo dozes, maždaug 80 % radioaktyvumo nustatoma šlapime, 83 % - jei vaistinio preparato kelis kartus buvo išgerta. Daugiausia (> 94 %) radioaktyvios medžiagos išsiskiria per pirmąsias 96 valandas ir vartojant vaistinį preparatą per burną, ir į veną.

Galutinis vorikonazolo pusinės eliminacijos periodas priklauso nuo dozės ir, išgėrus 200 mg dozę, trunka maždaug 6 val. Kadangi vaistinio preparato farmakokinetika yra nelinijinė, galutinio pusinės eliminacijos periodo rodmenys netinka vorikonazolo kaupimuisi organizme arba išsiskyrimui iš jo prognozuoti.

Farmakokinetika specialių grupių ligonių organizme

Lytis

Kartotinių dozių tyrimo duomenimis, C_{max} ir AUC_T jaunų sveikų moterų organizme buvo atitinkamai 83 % ir 113 % didesni, palyginti su sveikų jaunų (18–45 metų) vyrų. To paties tyrimo duomenimis, didelio sveikų senyvų (≥ 65 metų) vyrų ir moterų C_{max} ir AUC_T rodmenų skirtumo nepastebėta.

Klinikinių tyrimų metu dozės nebuvo koreguojamos dėl lyčių skirtumo. Vaistinio preparato saugumo duomenys ir koncentracijos vyrų ir moterų plazmoje buvo panašūs. Todėl atsižvelgiant į lytį, dozės koreguoti nereikia.

Senyvi žmonės

Nustatyta, kad sveikiems senyviems (≥ 65 metų) vyrams geriant kartotines vorikonazolo dozes, C_{max} ir AUC_T rodmenys būna atitinkamai 61 % ir 86 % didesni nei sveikų jaunų (18–45 metų) vyrų. Didelio sveikų senyvų (≥ 65 metų) moterų ir sveikų jaunų (18–45 metų) moterų C_{max} ir AUC_T rodmenų skirtumo nėra.

Klinikinių tyrimų metu dozė atsižvelgiant į amžių nebuvo koreguojama. Buvo tirtas ryšys tarp vaistinio preparato koncentracijos plazmoje ir ligonio amžiaus. Vorikonazolo saugumo jauniems ir senyviems pacientams duomenys buvo panašūs, todėl senyviems žmonėms dozės koreguoti nebūtina (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Rekomenduojamos dozės vaikams ir paaugliams buvo nustatytos, remiantis populiacijos farmakokinetikos tyrimų, kuriuose dalyvavo 112 nuo 2 iki < 12 metų vaikų, kurių imunitetas sutrikęs, ir 26 nuo 12 iki < 17 metų paaugliai, kurių imunitetas sutrikęs, duomenimis. Trijų farmakokinetikos vaikų organizme tyrimų metu buvo tirtos kartotinės 3, 4, 6, 7 ir 8 mg/kg dozės du kartus per parą į veną ir kartotinės 4 mg/kg, 6 mg/kg ir 200 mg dozės du kartus per parą per burną (vartoti milteliai geriamajai suspensijai). Vieno farmakokinetikos paauglių organizme tyrimo metu buvo įvertintas 6 mg/kg įsotinamosios dozės vartojimas į veną pirmąją parą toliau vartojant 4 mg/kg dozę į veną du kartus per parą ir 300 mg geriamųjų tablečių dozę du kartus per parą. Vaikų populiacijos pacientų

duomenų kintamumas buvo didesnis, palyginti su suaugusiųjų.

Vaikų ir suaugusiųjų populiacijos pacientų farmakokinetikos duomenų palyginimas rodo, kad numatytoji bendroji ekspozicija (AUC_{τ}) vaikų organizme po 9 mg/kg įsotinosios dozės į veną pavartojimo buvo panaši į suaugusiųjų po 6 mg/kg įsotinosios dozės į veną pavartojimo. Numatytoji bendroji ekspozicija vaikų organizme vartojant 4 ir 8 mg/kg palaikomąsias dozes į veną du kartus per parą buvo panaši į tas, kurios būna suaugusiųjų, kuriems vartojamos atitinkamai 3 ir 4 mg/kg palaikomąsias dozes į veną du kartus per parą, organizme. Numatytoji bendroji ekspozicija vaikų organizme vartojant 9 mg/kg palaikomąsias dozes per burną du kartus per parą (didžiausia 350 mg dozė) buvo panaši į tas, kurios būna suaugusiųjų, vartojančių 200 mg dozę per burną du kartus per parą, organizme. Vartojant 8 mg/kg dozę į veną, vorikonazolo ekspozicija būna maždaug 2 kartus didesnė nei vartojant 9 mg/kg dozę per burną.

Didesnė palaikomoji dozė į veną vaikų populiacijos pacientams, palyginti su suaugusiaisiais, rodo didesnę eliminacijos pajėgumą vaikų populiacijos pacientų organizme dėl didesnio kepenų masės ir kūno masės santykio. Vis dėlto vaikų, kurie serga malabsorbcija arba kurių pagal amžių yra labai maža kūno masė, organizme biologinis prieinamumas gali būti mažesnis. Tokiu atveju rekomenduojama skirti vartoti vorikonazolą į veną.

Vorikonazolo ekspozicijos daugumos paauglių populiacijos pacientų organizme buvo panašios į suaugusiųjų, kurie gydyti pagal tą patį dozavimo planą. Vis dėlto kai kurių jaunų paauglių, kurių kūno masė buvo maža, organizme buvo nustatyta mažesnė vorikonazolo ekspozicija, palyginti su suaugusiųjų. Tikėtina, kad tokių asmenų organizme vorikonazolas metabolizuojamas panašiai kaip suaugusiųjų. Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, 12-14 metų paaugliai, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 50 kg, turi vartoti vaikų dozes (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Vienkartinės per burną vartojamos vorikonazolo dozės (200 mg) tyrimo su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra normali arba kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas yra 41–60 ml/min.) ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 20 ml/min.) duomenimis, inkstų funkcijos sutrikimas neturi didelės įtakos vorikonazolo farmakokinetikai. Ligonų, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo įvairaus laipsnio, plazmoje vorikonazolas su plazmos baltymais jungėsi vienodai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamųjų, kuriems yra lengva arba vidutinio sunkumo kepenų cirozė (A ir B klasės pagal Child-Pugh), išgėrusių vienkartinę vorikonazolo 200 mg dozę, AUC buvo 233 % didesnis nei tiriamųjų, kurių kepenų funkcija buvo normali. Vaistinio preparato junginysis prie baltymų nuo kepenų funkcijos sutrikimo nepriklauso.

Kartotinių dozių vartojimo per burną tyrimo duomenimis, tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų ciroze (B klasės pagal Child-Pugh) ir vartojančių palaikomąją 100 mg dozę du kartus per parą, ir tiriamųjų, kurių kepenų funkcija yra normali, vartojančių palaikomąją 200 mg dozę du kartus per parą, AUC_{τ} rodmenys buvo panašūs. Duomenų apie vaistinio preparato farmakokinetiką pacientų, sergančių sunkia kepenų ciroze (C klasės pagal Child-Pugh), organizme nėra (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vorikonazolo kartotinių dozių toksiškumo tyrimai parodė, kad organas – „taikyns“ yra kepenys. Hepatotoksinis poveikis pasireiškia, kai vorikonazolo ekspozicija plazmoje buvo panaši į tą, kuri būna gydomasias dozes vartojančio žmogaus organizme (panašiai kaip ir kitų priešgrybelinių preparatų atveju). Be to, žiurkėms, pelėms ir šunims vorikonazolas sukėlė nežymius antinksčių pokyčius. Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo tyrimai specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Reprodukcijos tyrimų duomenimis, vorikonazolas sukėlė teratogeninį poveikį žiurkėms ir embriotoksinį poveikį triušiams, esant sisteminei ekspozicijai, kuri pasiekia žmonių, pavartojusių

gydomąsias dozes, organizme. Tiriant žiurkių prenatalinį ir postnatalinį periodą, kai vaistinio preparato ekspozicija buvo mažesnė už tą, kuri pasiekama gydomąsias dozes vartojančių žmonių organizme, vorikonazolas pailgino vaikingumo laikotarpį, pasunkino jaunikių atsivedimą, padidino patelių mirtingumą ir sumažino vados išgyvenamumą. Preparato poveikį vados atsivedimui tikriausiai lemia rūšims specifiniai mechanizmai, susiję su estradiolio koncentracijos mažėjimu, kurie būdingi ir kitiems azolų grupės preparatams. Vorikonazolo vartojimas nesutrikdė žiurkių patinų ir patelių vislumo, kai ekspozicija žiurkių organizme buvo panaši į tą, kuri būna gydomąsias dozes vartojančio žmogaus organizme.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas
Pregelifikuotas krakmolos
Kroskarmeliozės natrio druska
Povidonas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Laktozė monohidratas
Triacetinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutėse yra PVC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės su 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 arba 100 plėvele dengtų tablečių arba vienadozės PVC / aliuminio folijos lizdinės plokštelės pakuotėse po 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 arba 100x1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

08039 Barcelona,
Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/835/001-009

EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/835/010-018

EU/1/13/835/025-030

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. gegužės 16 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. vasario 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Lenkija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), ir vėlesni atnaujinimai skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**
 - Sveikatos priežiūros specialisto klausimų ir atsakymų brošiūra apie fototoksiškumą, odos plokščialąstelinį vėžį ir hepatotoksiškumą:
 - informuoja sveikatos priežiūros specialistą apie fototoksiškumo, odos plokščialąstelinio vėžio ir kepenų toksiškumo, susijusio su vorikonazolo vartojimu, riziką.

- pateikia sveikatos priežiūros specialistui rekomendacijas, kaip stebėti ir valdyti šią riziką;
 - primena sveikatos priežiūros specialistui apie sveikatos priežiūros specialisto kontrolinio sąrašo ir paciento įspėjimo kortelės naudojimą ir kaip gauti jų papildomas kopijas.
- Sveikatos priežiūros specialisto fototoksiškumo, odos plokščialąstelinio vėžio ir hepatotoksiškumo kontrolinis sąrašas:
 - primena sveikatos priežiūros specialistui apie fototoksiškumo, odos plokščialąstelinio vėžio ir kepenų toksiškumo, pranešto vartojant vorikonazolą, riziką.
 - pateikia sveikatos priežiūros specialistui rekomendacijas, kaip stebėti ir valdyti šią riziką;
 - primena sveikatos priežiūros specialistui aptarti su pacientu / slaugytoju fototoksiškumo / odos plokščialąstelinio vėžio ir hepatotoksiškumo riziką, ko tikėtis, kaip ir kada kreiptis į gydytojus;
 - primena sveikatos priežiūros specialistui pateikti pacientui paciento įspėjimo kortelę.
- Paciento įspėjimo kortelė dėl fototoksiškumo ir odos plokščialąstelinio vėžio:
 - primena pacientui apie fototoksiškumo ir odos plokščialąstelinio vėžio riziką;
 - primena pacientams, kada ir kaip pranešti atitinkamus fototoksiškumo ir odos vėžio požymius ir simptomus;
 - primena pacientams, kaip imtis veiksmų, kad sumažintų odos reakcijų ir odos plokščialąstelinio vėžio riziką (vengdami tiesioginių saulės spindulių poveikio, naudodami apsaugą nuo saulės ir apsauginius drabužius) ir informuotų sveikatos priežiūros specialistą, jeigu atsiranda atitinkami odos nukrypimai nuo normos.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė (50 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės. 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tablečių pakuotės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtos tabletės
Vorikonazolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 50 mg vorikonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 plėvele dengtos tabletės
10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
10x1 plėvele dengtų tablečių
14x1 plėvele dengtų tablečių
28x1 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengtų tablečių
56x1 plėvele dengtos tabletės
100x1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Voriconazole Accord 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė (50 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės folija (visoms lizdinių plokštelių pakuotėms))

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtos tabletės
Vorikonazolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė (200 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės. 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tablečių pakuotės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės
Vorikonazolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 200 mg vorikonazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 plėvele dengtos tabletės
10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
10x1 plėvele dengtų tablečių
14x1 plėvele dengtų tablečių
28x1 plėvele dengtos tabletės
30x1 plėvele dengtų tablečių
56x1 plėvele dengtos tabletės
100x1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Voriconazole Accord 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė (200 mg plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės folija (visoms lizdinių plokštelių pakuotėms))

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės
Vorikonazolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtos tabletės Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės vorikonazolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Voriconazole Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Voriconazole Accord
3. Kaip vartoti Voriconazole Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Voriconazole Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Voriconazole Accord ir kam jis vartojamas

Voriconazole Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos vorikonazolo. Voriconazole Accord yra priešgrybelinis vaistas. Jis sunaikina užkrečiamąsias ligas sukeliančius grybelius arba stabdo jų augimą.

Šiuo vaistu gydomi pacientai (suaugusieji ir vyresni kaip 2 metų vaikai), kuriems yra diagnozuota:

- invazinė aspergiliozė (*Aspergillus* rūšių grybelių sukelta infekcinė liga);
- kandidemija (kitos rūšies (*Candida*) grybelių sukelta infekcinė liga) pacientams, kuriems nėra neutropenijos (pacientai, kurių kraujyje nėra nenormaliai mažo baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio);
- sunki invazinė flukonazolui (kitam priešgrybeliniam vaistui) atsparių *Candida* rūšies grybelių sukelta infekcinė liga;
- sunkios grybelių sukeltos infekcinės ligos, kurias sukėlė *Scedosporium* arba *Fusarium* rūšių grybeliai (kitos dvi skirtingos grybelių rūšys).

Voriconazole Accord skirtas gydyti pacientus, kuriems diagnozuotas grybelių sukeltos infekcinės ligos pasunkėjimas, kuris gali būti pavojingas gyvybei.

Grybelių sukeltų infekcinių ligų profilaktikai didelės rizikos pacientams, kuriems buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija.

Šį vaistą galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Voriconazole Accord

Voriconazole Accord vartoti negalima:

Jeigu yra alergija vorikonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Labai svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate arba vartojote kokių nors kitų vaistų, net ir įsigytų be recepto arba vaistažolių preparatų.

Toliau išvardyti vaistai, kurių negalima vartoti Voriconazole Accord vartojimo metu:

- terfenadinas (gydoma alergija);
- astemizolas (gydoma alergija);
- cisapridas (gydomi skrandžio sutrikimai);
- pimozidas (gydoma psichikos ligos);
- chinidinas (gydomi širdies ritmo sutrikimai);
- ivabradinas (gydomi lėtinio širdies nepakamumo simptomai);
- rifampicinas (gydoma tuberkuliozė);
- 400 mg efavireno ir didesnės (vartojamas ŽIV gydyti) dozės vieną kartą per parą;
- karbamazepinas (gydomi priepuoliai);
- fenobarbitalis (gydoma sunki nemiga bei priepuoliai);
- skalsių alkaloidai (pvz., ergotaminas, dihidroergotaminas, kuriais gydoma migrena);
- sirolimuzas (vartojamas po organų persodinimo);
- ritonaviras (gydoma ŽIV liga), vartojamas 400 mg ir didesnėmis dozėmis du kartus per parą;
- jonažolės (vaistažolių) preparatai;
- naloksegolas (vartojamas vidurių užkietėjimui gydyti, ypač, kai jį sukėlė skausmą malšinantys vaistai, vadinami opioidais (pvz., morfinas, oksikodonas, fentanilis, tramadolis, kodeinas);
- tolvaptanas (vartojamas hiponatremijai (mažam natrio kiekiui kraujyje) gydyti arba inkstų funkcijos silpnėjimui policistine inkstų liga sergantiems pacientams sulėtinti);
- lurazidonas (vartojamas depresijai gydyti);
- venetoklaksas (vartojamas pacientų, sergančių lėtine limfocitine leukemija (LLL), gydymui).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti Voriconazole Accord, jeigu

- buvo pasireiškusi alerginė reakcija kitiems azolams;
- sergate arba anksčiau sirgote kepenų liga. Jeigu sergate kepenų liga, gydytojas gali skirti mažesnę Voriconazole Accord dozę. Be to, gydymo Voriconazole Accord metu gydytojas turės stebėti Jūsų kepenų veiklą, atlikdamas kraujo tyrimus;
- Jums yra diagnozuota kardiomiopatija, neritmiškas širdies plakimas ar retas širdies plakimas arba pagal užrašytą elektrokardiogramą (EKG) diagnozuotas vadinamasis ilgo QTc sindromas.

Gydymo metu turite vengti bet kokių saulės spindulių ir buvimo saulėje. Labai svarbu uždengti saulės veikiamas odos sritis ir naudoti kosmetines priemones nuo saulės, kurių apsaugos nuo saulės koeficientas (SPF) didelis, nes gali pasireikšti padidėjęs jautrumas saulės UV spinduliavimui. Šios atsargumo priemonės taip pat taikytinos vaikams.

Gydymo Voriconazole Accord metu:

- nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia:
 - nudegimas nuo saulės;
 - sunkus odos bėrimas arba pūslės;
 - kaulų skausmas.

Jei atsiras minėtų odos pažeidimų, gydytojas gali nusiųsti Jus pas dermatologą, kuris po konsultacijos gali nuspręsti, kad būtinos reguliarios konsultacijos. Yra nedidelė tikimybė, kad ilgai vartojant Voriconazole Accord gali išsivystyti odos vėžys.

Jeigu pasireiškia antinksčių nepakankamumo požymių, kai antinksčiai nepajėgia gaminti pakankamo kiekio tam tikrų steroidinių hormonų, pvz., kortizolio (tai gali pasireikšti šiais simptomais: lėtiniu arba ilgalaikiu nuovargiu, raumenų silpnumu, apetito praradimu, kūno masės mažėjimu, pilvo skausmu),

pasakykite gydytojui.

Pasakykite gydytojui, jeigu išsivysto Kušingo sindromas, kuriam esant organizmas gamina per daug hormono kortizolio ir dėl to gali atsirasti tokių simptomų: kūno svorio augimas, riebalų kupra ant sprando, suapvalėjęs veidas, patamsėjusi oda ant pilvo, sustandėjęsios krūtys ir rankos, plonėjanti oda, lengvai atsiranda mėlynių, didelė cukraus (gliukozės) koncentracija kraujyje, pagausėjęs plaukų augimas, pagausėjęs prakaitavimas.

Gydytojas turės stebėti Jūsų kepenų ir inkstų veiklą, atlikdamas kraujo tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

Voriconazole Accord negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Voriconazole Accord

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie kartu vartojami vaistai gali daryti įtaką Voriconazole Accord poveikiui arba Voriconazole Accord gali turėti įtakos šių vaistų veikimui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate šių vaistų, nes jų, jeigu įmanoma, gydymo Voriconazole Accord metu patariama kartu nevartoti:

- 100 mg ritonaviro (gydoma ŽIV liga) dozės du kartus per parą;
- glasdegibas (vartojamas vėžiui gydyti) – jei reikia vartoti abu vaistus, gydytojas dažnai stebės Jūsų širdies ritmą.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate nors vieną iš šių vaistų, nes vartojant šių vaistų, jei įmanoma, Voriconazole Accord patariama kartu nevartoti arba gali prireikti keisti vorikonazolo dozę:

- rifabutinas (gydoma tuberkuliozė). Jeigu jau esate gydomas rifabutinu, teks skaičiuoti kraujo ląstelių skaičių ir stebėti, ar nepasireiškia rifabutino šalutinis poveikis;
- fenitoinas (gydoma epilepsija). Jeigu jau esate gydomas fenitoinu, gydymo Voriconazole Accord metu teks stebėti fenitoino koncentraciją kraujyje ir gali tekti keisti dozę.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate nors vieną iš šių vaistų, nes gali prireikti keisti dozę arba stebėti, ar pasireiškia gydymasis šių vaistų ir (arba) Voriconazole Accord poveikis:

- varfarinas ir kiti antikoagulantai (pvz., fenprokumonas, acenokumarolas, kurie mažina kraujo krešėjimą);
- ciklosporinas (vartojamas po organų persodinimo);
- takrolimusas (vartojamas po organų persodinimo);
- sulfonilkarbamido dariniai (pvz., tolbutamidas, glipizidas ir gliburidas, kuriais gydomas diabetas);
- statinai (pvz., atorvastatinas, simvastatinas, kurie mažina cholesterolio koncentraciją);
- benzodiazepinai (pvz., midazolamas, triazolamas, kuriais gydoma sunki nemiga ir stresas);
- omeprazolas (gydomos opos);
- geriamieji kontraceptikai (jeigu vartojant geriamuosius kontraceptikus vartojamas Voriconazole Accord, gali pasireikšti šalutinis poveikis, pavyzdžiui, pykinimas ir mėnesinių sutrikimas);
- žiemės alkaloidai (pvz., vikristinas ir vinblastinas, kuriais gydomas vėžys);
- tirozinkinazės inhibitoriai (pvz., aksitinibas, bozutinibas, kabozantinibas, ceritinibas, kobimetinibas, dabrafenibas, dazatinibas, nilotinibas, sunitinibas, ibrutinibas, ribociklibas) (vartojami vėžiui gydyti);
- tretinoinas (vartojamas leukemijai gydyti);
- indinaviras ir kiti ŽIV proteazės inhibitoriai (gydoma ŽIV liga);

- nenukleozidinės atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (pvz., efavirenzas, delaviridas, nevirapinas, kuriais gydoma ŽIV liga) (kai kurių efavirenzos dozių NEGALIMA vartoti kartu su Voriconazole Accord);
- metadonas (gydoma priklausomybė nuo heroino);
- alfentanilis ir fentanilis, kiti trumpai veikiantys opioidai, pavyzdžiui, sufentanilis (vaistai nuo skausmo, kurie vartojami chirurginių procedūrų metu);
- oksikodonas ir kiti ilgai veikiantys opioidai, pavyzdžiui, hidroksidonas (malšinamas vidutinio stiprumo ir stiprus skausmas);
- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (pvz., ibuprofenas, diklofenakas, kuriais malšinamas skausmas ir slopinamas uždegimas);
- flukonazolas (gydoma grybelių sukelta infekcija);
- everolimuzas (vartojamas išplitusiam inkstų vėžiui gydyti ir pacientams po organo persodinimo);
- letermoviras (vartojamas po kaulų čiulpų persodinimo, siekiant išvengti citomegalo viruso (CMV) sukeltos ligos);
- ivakaforas (vartojamas cistinei fibrozei gydyti);
- flukloksacilinas (antibiotikas nuo bakterinių infekcijų).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Voriconazole Accord nėštumo metu vartoti draudžiama, išskyrus atvejus, kai vaistą skiria vartoti gydytojas. Vaisingoms moterims gydantis Voriconazole Accord reikia naudoti veiksmingas kontraceptines priemones. Jeigu pastojote vartodama Voriconazole Accord, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Voriconazole Accord, regėjimas gali tapti miglotas, atsirasti nemalonūs jautrumas šviesai. Jeigu jaučiate tokį poveikį, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima. Jei taip atsitinka, reikia kreiptis į gydytoją.

Voriconazole Accord sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, pasakykite jam prieš pradėdami vartoti Voriconazole Accord.

Voriconazole Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 50 mg tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto 200 mg tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Voriconazole Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas nustatys dozę, atsižvelgdamas į Jūsų kūno masę ir infekcijos rūšį.

Rekomenduojama dozė suaugusiam žmogui (įskaitant senyvus pacientus)

	Tabletės	
	Pacientai, sveriantys 40 kg ir daugiau	Pacientai, sveriantys mažiau kaip 40 kg
Dozė pirmąsias 24 valandas (Įsotinamoji dozė)	Pirmąsias 24 valandas po 400 mg kas 12 val.	Pirmąsias 24 valandas po 200 mg kas 12 val.
Dozė praėjus pirmosioms 24 valandoms (Palaikomoji dozė)	Po 200 mg du kartus per parą	Po 100 mg du kartus per parą

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą, gydytojas dozę gali padidinti ir skirti vartoti po 300 mg du kartus per parą.

Jeigu sergate lengva arba vidutinio sunkumo kepenų ciroze, gydytojas gali nuspręsti dozę sumažinti.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Rekomenduojama dozė vaikams ir paaugliams

	Tabletės	
	Vaikai nuo 2 iki mažiau kaip 12 metų ir paaugliai nuo 12 iki 14 metų, kurie sveria mažiau kaip 50 kg	Paaugliai nuo 12 iki 14 metų, kurie sveria 50 kg arba daugiau; visi kiti vyresni kaip 14 metų paaugliai
Dozė pirmąsias 24 valandas (Įsotinamoji dozė)	Gydymo pradžioje bus skirta infuzija	400 mg kas 12 val. pirmąsias 24 valandas
Dozė po pirmųjų 24 valandų (Palaikomoji dozė)	9 mg/kg du kartus per parą (didžiausia dozė 350 mg du kartus per parą)	200 mg du kartus per parą

Atsižvelgdamas į Jūsų organizmo reakciją į gydymą, gydytojas paros dozę gali padidinti arba sumažinti.

- Tablečių galima skirti tik tuo atveju, jei vaikas gali nuryti tabletę.

Tabletę reikia išgerti likus mažiausiai 1 val. prieš valgį arba praėjus 1 val. po valgio. Reikia nuryti visą tabletę užsigeriant vandeniu.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate Voriconazole Accord grybelių sukeltamų infekcinių ligų profilaktikai, Jūsų gydytojas gali nutraukti Voriconazole Accord vartojimą, jeigu Jums ar Jūsų vaikui atsiranda su gydymu susijęs šalutinis poveikis.

Ką daryti pavartojus per didelę Voriconazole Accord dozę?

Jeigu išgėrėte per daug tablečių (arba tablečių išgėrė kas nors kitas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Kartu su savimi reikia pasiimti Voriconazole Accord tablečių pakuotę. Pavartojus daugiau nei skirta Voriconazole Accord, gali pasireikšti nenormalus šviesos netoleravimas.

Pamiršus pavartoti Voriconazole Accord

Svarbu Voriconazole Accord tabletes gerti reguliariai kasdien tuo pačiu laiku. Jeigu užmiršote išgerti vieną dozę, kitą išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Voriconazole Accord

Įrodyta, kad visas dozes išgėrus tinkamu laiku, gali labai padidėti vaisto veiksmingumas. Todėl svarbu Voriconazole Accord vartoti tiksliai, kaip nurodyta, nebent gydytojas lieptų gydymą nutraukti.

Vartokite Voriconazole Accord tol, kol gydytojas lieps nutraukti gydymą. Nenutraukite gydymo anksčiau, nes gali būti neišgydyta infekcinė liga. Pacientams, kurių imuninė sistema yra nusilpusi arba kurie serga sunkiomis infekcinėmis ligomis, gali prireikti ilgalaikio gydymo, kad infekcinė liga nepasikartotų.

Jeigu Voriconazole Accord vartojimas nutraukiamas gydytojo nurodymu, jokie poveikio nepajausite.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia koks nors šalutinis poveikis, dažniausiai jis būna lengvas ir laikinas. Vis dėlto kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus ir gali prireikti medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis (nutraukite Voriconazole Accord vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją)

- Išbėrimas.
- Gelta, kraujo tyrimuose kepenų funkciją atspindinčių rodmenų pokyčiai.
- Pankreatitas.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- regos sutrikimai (regos pokyčiai įskaitant neryškų matymą, pakitusias spalvas, neįprastą vizualinio šviesos suvokimo netoleravimą, daltonizmą, akių sutrikimą, aureolių matymą, vištakumą, svyruojantį vaizdą, žybčiojimą, vizualinę aurą, sumažėjusį matymo aštrumą, matymo ryškumą, įprasto regos lauko sumažėjimą, dėmes prieš akis);
- karščiavimas;
- išbėrimas;
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas;
- galvos skausmas;
- galūnių patinimas;
- pilvo skausmas;
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sinusų uždegimas, dantenų uždegimas, šaltrkėtis, silpnumas;
- kai kurių rūšių raudonųjų (kartais dėl imuninės sistemos) ir (arba) baltųjų (kartais su karščiavimu) kraujo ląstelių kiekio kraujyje sumažėjimas, įskaitant sunkų, kraujo ląstelių, kurios vadinamos trombocitais ir padeda krešėti kraujui, kiekio kraujyje sumažėjimas;

- gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėjimas, kalio koncentracijos kraujyje sumažėjimas, natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- nerimas, depresija, sumišimas, susijaudinimas, nemiga, haliucinacijos;
- traukuliai, drebulys ar nekontroliuojami raumenų judesiai, dilgčiojimas ar nuo normos nukrypę odos pojūčiai, raumenų tonuso padidėjimas, mieguistumas, galvos svaigulys;
- akių kraujavimas;
- širdies ritmo sutrikimai, įskaitant labai greitą širdies plakimą, labai lėtą širdies plakimą, alpimą;
- kraujospūdžio sumažėjimas, venų uždegimas (kuris gali būti susijęs su krešulių susiformavimu);
- ūmus kvėpavimo pasunkėjimas, krūtinės skausmas, veido (burnos, lūpų ir apie akis) patinimas, skysčių susikaupimas plaučiuose;
- vidurių užkietėjimas, virškinimo problemos, lūpų uždegimas;
- gelta, kepenų uždegimas ir kepenų pažeidimas;
- odos išbėrimai, kurie kartais gali lemti plačią išplitusį pūslinį išbėrimą ir odos lupimąsi, kuriam būdingas plokščias, paraudęs odos plotas, padengtas mažais susijungiančiais guzeliais, odos paraudimas;
- niežulys;
- plaukų slinkimas;
- nugaros skausmas;
- inkstų funkcijos nepakankamumas, kraujas šlapime, inkstų funkcijos tyrimų rodmenų pokyčiai.

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių):

- į gripą panašūs simptomai, virškinamojo trakto sudirginimas ir uždegimas, virškinamojo trakto uždegimas, sukiantis su antibiotikų vartojimu susijusį viduriavimą, limfagyslių uždegimą;
- plono audinio, dengiančio pilvo vidinę sienelę ir pilvo organus, uždegimas;
- limfmazgių padidėjimas (kartais skausmingas), kaulų čiulpų nepakankamumas, padidėjęs eozinofilų kiekis;
- antinksčių funkcijos susilpnėjimas, per mažai aktyvi skydliaukė;
- nenormali smegenų funkcija, panašūs į Parkinsono ligos simptomai, nervų pažeidimai, lemiantys rankų ar kojų tirpimą, skausmą, dilgčiojimą ar deginimą;
- pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimai;
- smegenų pabrinkimas;
- dvejetainis akyse, sunkios akių būklės, įskaitant: akių ir akies vokų skausmą ir uždegimą, nenormalius akies judesius, regos nervo pažeidimą, lemiantį regėjimo sutrikimą, optinio disko patinimą;
- jautrumo prisilietimui sumažėjimas;
- nenormalus skonio pojūtis;
- klausos pablogėjimas, spengimas ausyse, galvos svaigulys;
- tam tikrų vidaus organų uždegimas – kasos ir dvylikapirštės žarnos, liežuvio patinimas ir uždegimas;
- kepenų padidėjimas, kepenų funkcijos nepakankamumas, tulžies pūslės liga, tulžies pūslės akmenligė;
- sąnarių uždegimas, poodinių venų uždegimas (kuris gali būti susijęs su krešulių susidarymu);
- inkstų uždegimas, baltymai šlapime, inkstų pažeidimas;
- labai greitas širdies plakimas arba plakimas su pertrūkiais, kartais su neritmingais elektros impulsais;
- nenormali elektrokardiograma (EKG);
- padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje;
- alerginės odos reakcijos (kartais sunkios), įskaitant gyvybei pavojingą odos sutrikimą, sukiantį skausmingas pūsles ir odos bei gleivinių žaizdas, ypač burnoje, odos uždegimą, dilgėlinę, nudegimą nuo saulės arba sunkias odos reakcijas po šviesos ar saulės poveikio, odos paraudimą ir dirginimą, odos spalvos pakeitimą į raudoną arba violetinę dėl galimai nedidelio trombocitų kiekio, egzema;
- infuzijos vietos reakcija;
- alerginė reakcija arba perdėtas imuninis atsakas.

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- pernelyg suaktyvėjusi skydliaukė;
- smegenų funkcijos pablogėjimas, kuris yra sunki kepenų ligos komplikacija;
- daugumos regos nervo skaidulų praradimas, ragenos drumstys, nevalingi akies judesiai;
- jautrumas šviesai, dėl kurio išberia pūslėmis;
- sutrikimas, kuriam esant kūno imuninė sistema atakuoja periferinės nervų sistemos dalį;
- širdies ritmo ar laidumo problemos (kartais pavojingos gyvybei);
- gyvybei pavojinga alerginė reakcija;
- kraujo krešėjimo sistemos sutrikimas;
- alerginės odos reakcijos (kartais sunkios), įskaitant ūmų odos, poodinio audinio, gleivinių ir po gleivinėmis esančių audinių tinimą (edemą), sustorėjusios, paraudusios odos niežtinčias arba skausmingas dėmes su sidabriniais odos žvynais, odos ir gleivinių sudirginimą, gyvybei pavojingą odos ligą, dėl kurios didelės epidermio, išorinio odos sluoksnio, dalys atsiskiria nuo giliau esančių odos sluoksnių;
- nedideli sausos pleiskanotos odos plotai, kartais sustorėję ir padengti žvyneliais ar „rageliais“.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas:

- strazdanos ir pigmentinės dėmės.

Kitas reikšmingas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas, bet apie jį reikia skubiai pranešti savo gydytojui:

- odos vėžys;
- kaulą supančio audinio uždegimas;
- raudoni, žvynuoti plotai arba žiedo formos odos pažeidimai, galintys būti autoimuninės ligos, vadinamos odos raudonąja vilklige, simptomais.

Voriconazole Accord gali daryti poveikį kepenims ir inkstams, taigi gydytojas turės stebėti Jūsų inkstų ir kepenų funkciją (tirti kraują). Jeigu skauda pilvą ar pakito išmatų konsistencija, kreipkitės į gydytoją.

Buvo pranešta apie odos vėžį pacientams, kurie ilgą laiką gydėsi Voriconazole Accord.

Saulės nudegimus ar sunkias odos reakcijas pabuvus šviesoje ar saulėje dažniau patyrė vaikai. Jeigu Jums ar Jūsų vaikui atsiranda odos sutrikimų, Jūsų gydytojas gali Jus nukreipti pas dermatologą, kuris po konsultacijos gali nuspręsti, kad Jums ar Jūsų vaikui svarbu reguliariai pas jį lankytis. Vaikams taip pat dažniau pastebėtas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Jei bet kuris minėtas šalutinis poveikis išlieka arba sunkėja, reikia pasakyti gydytojui.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Voriconazole Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Voriconazole Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga – vorikonazolas. Vienoje tabletėje yra arba 50 mg vorikonazolo (Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtos tabletės) arba 200 mg vorikonazolo (Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės).
- Tabletės branduolio pagalbinės medžiagos: laktozė monohidratas, pregelifikuotas krakmolos, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas ir magnio stearatas. Tabletės plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E 171), laktozė monohidratas ir triacetinas (žr. 2 skyrių: Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtų tablečių arba Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės ir natrio).

Voriconazole Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamos baltos arba balkšvos apvalios, maždaug 7,0 mm skersmens Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas ženklas „V50“, o kita pusė - lygi.

Tiekiamos baltos arba balkšvos ovalios, maždaug 15,6 mm ilgio ir 7,8 mm pločio Voriconazole Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas ženklas „V200“, o kita pusė - lygi.

Tiekiamos 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ir 100 Voriconazole Accord 50 mg plėvele dengtų tablečių ir 200 mg plėvele dengtų tablečių pakuotės arba vienadozės (PVC / aliuminio folijos) lizdinės plokštelės pakuotėse po 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 arba 100x1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Lenkija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.