

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes  
Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 50 mg vorikonazola (voriconazole).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 63 mg laktozes (monohidrāta veidā).

### Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 200 mg vorikonazola (voriconazole).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 251 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

### Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas apvalkotās tabletes, aptuveni 7,0 mm diametrā, ar iespiestu uzrakstu 'V50' vienā pusē un gludu otru pusi.

### Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas, ovālas apvalkotās tabletes, aptuveni 15,6 mm garas un 7,8 mm platas, ar iespiestu uzrakstu 'V200' vienā pusē un gludu otru pusi.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Voriconazole Accord ir plaša spektra triazola atvasinājumu grupas pretsēnīšu līdzeklis un paredzēts lietošanai pieaugušajiem un bērniem vecumā no 2 gadiem un vecākiem šādos gadījumos:

Invazīvas aspergillozes ārstēšanai.

Kandidēmijas ārstēšanai pacientiem bez neitropēnijas.

Pret flukonazolu rezistentu, smagi norisošu invazīvu *Candida* (to skaitā *C. krusei*) infekciju ārstēšanai.

Smagi norisošu *Scedosporium* ģints un *Fusarium* ģints sēnīšu ierosinātu infekciju ārstēšanai.

Voriconazole Accord galvenokārt lietojams pacientiem, kuri slimo ar progresējošām un potenciāli dzīvībai bīstamām infekcijām.

Invazīvo sēnīšu infekciju profilaksei paaugstināta riska grupas alogēno hematopoētisko cilmes šūnu transplantāta (*hematopoietic stem cell transplant – HSCT*) saņēmējiem.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

Pirms terapijas sākšanas un vorikonazola terapijas laikā jāpārbauda un, ja nepieciešams, jākorrigē elektrolītu disbalanss, piemēram, hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vorikonazols var būt pieejams arī kā pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai un pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, tomēr ne ar šo zāļu nosaukumu.

### Terapija

#### *Pieaugušie*

Terapija jāuzsāk piesātinošā devu režīmā ar atbilstošu *i.v.* vai perorālu vorikonazola devu, lai 1. dienā sasniegtu zāļu koncentrāciju plazmā, kas ir tuvu līdzsvara koncentrācijai. Tā kā perorālā biopieejamība ir augsta (96%; skatīt 5.2. apakšpunktu), tad var pāriet no *iv* ievadīšanas uz perorālu dozēšanu, ja tas klīniski nepieciešams.

Sīkāka informācija par ieteicamām devām sniegta tabulā:

	Intravenozi	Perorāli	
		Pacienti ar 40 kg un lielāku ķermeņa masu*	Pacienti ar ķermeņa masu līdz 40 kg*
<b>Piesātinošo devu režīms (pirmās 24 stundas)</b>	6 mg/kg ik pēc 12 stundām	400 mg ik pēc 12 stundām	200 mg ik pēc 12 stundām
<b>Balstdeva (pēc 24 stundām)</b>	4 mg/kg divas reizes dienā	200 mg divas reizes dienā	100 mg divas reizes dienā

\*Tas attiecas arī uz 15 gadus veciem un vecākiem pacientiem.

#### Terapijas ilgums

Atkarībā no pacienta klīniskās un mikoloģiskās atbildes reakcijas, terapijas ilgumam ir jābūt iespējami īsākam. Lietojot vorikonazolu ilgtermiņā, ilgāk nekā 180 dienas (6 mēnešus), ir jāveic rūpīgs ieguvumu un risku novērtējums (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Devu pielāgošana (pieaugušajiem)

Ja pacienta atbildes reakcija uz terapiju ir nepietiekama, balstdevu var palielināt līdz 300 mg divas reizes dienā *per os*. Pacienti ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg, perorāli ievadāmo devu var palielināt līdz 150 mg divas reizes dienā.

Ja pacients nepanes ārstēšanu ar lielu devu, tad pakāpeniski pa 50 mg samazina perorālo devu līdz balstdevai 200 mg divas reizes dienā (vai 100 mg divas reizes dienā, ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg).

Lietojot profilaksei, izlasiet informāciju tālāk tekstā.

*Lietošana bērniem (vecumā no 2 līdz <12 gadiem) un gados jaunākiem pusaudžiem ar mazu ķermeņa masu (vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa masu <50 kg)*

Vorikonazola devas jāpiemēro kā bērniem, jo šie gados jaunākie pusaudži vorikonazolu var metabolizēt līdzīgāk bērniem nevis pieaugušajiem.

Ieteicamās devas ir sekojošas:

	<b>Intravenozi</b>	<b>Perorāli</b>
<b>Piesātinošo devu režīms (pirmās 24 stundas)</b>	9 mg/kg ik pēc 12 stundām	Nav ieteicams
<b>Balstdeva (pēc 24 stundām)</b>	8 mg/kg divas reizes dienā	9 mg/kg divas reizes dienā (maksimālā deva ir 350 mg divas reizes dienā)

Piezīme: Balstīts uz populācijas farmakokinētisko analīzi 112 pediatriem pacientiem ar nomāktu imunitāti vecumā no 2 līdz <12 gadiem un 26 pusaudžiem ar nomāktu imunitāti vecumā no 12 līdz <17 gadiem.

Ieteicams terapiju uzsākt ar intravenozu zāļu ievadīšanu, un perorāla lietošana jāapsver tikai pēc nozīmīgas klīniskās uzlabošanās. Jāpiezīmē, ka intravenozi ievadīta 8 mg/kg zāļu deva nodrošina 2 reizes lielāku vorikonazola iedarbību, nekā iekšķīgi lietota deva 9 mg/kg.

Šie perorālo devu ieteikumi bērniem ir balstīti uz pētījumu datiem, kur vorikonazolu lietoja iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā. Bioekvivalence starp iekšķīgi lietojamu suspensiju un tabletēm bērniem nav pētīta. Ņemot vērā pieņēmumu par ierobežoto kuņģa-zarnu trakta tranzīta laiku bērniem, tablešu absorbcija pediatriem pacientiem var atšķirties salīdzinājumā ar pieaugušiem pacientiem. Tādēļ bērniem vecumā no 2 līdz <12 gadiem ieteicams zāles lietot iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā.

*Visi pārējie pusaudži (12 līdz 14 gadus veci ar ķermeņa masu  $\geq 50$  kg; 15 līdz 17 gadus veci, neatkarīgi no ķermeņa masas)*

Vorikonazola devas jānozīmē kā pieaugušajiem.

*Devu pielāgošana (bērniem [no 2 līdz <12 gadiem] un jaunākiem pusaudžiem ar samazinātu ķermeņa masu [no 12 līdz 14 gadiem un <50 kg])*

Ja pacienta atbildes reakcija uz terapiju nav pietiekama, devu var palielināt ar soli 1 mg/kg (vai ar soli 50 mg, ja sākumā tika lietota maksimālā perorālā deva 350 mg). Ja pacients terapiju nepanes, devu samazina ar soli 1 mg/kg (vai ar soli 50 mg, ja sākumā tika lietota maksimālā perorālā deva 350 mg).

Lietošana pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem ar aknu vai nieru mazspēju nav pētīta (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

#### Profilakse pieaugušajiem un bērniem

Profilakse jāuzsāk transplantācijas dienā, un to var veikt līdz 100 dienām. Atkarībā no invazīvās sēnīšu infekcijas (ISI) attīstības riska, profilaksei ir jābūt iespējami īsākai, ņemot vērā neitropēniju vai imūnsupresiju. Pēc transplantācijas profilaksi līdz 180 dienām drīkst turpināt tikai gadījumā, ja ir ilgstoša imūnsupresija vai transplantāta reakcija pret saimnieku (*graft-versus-host-disease – GvHD*) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Devas*

Profilaksei ieteicamais devu režīms ir tāds pats kā ārstēšanai attiecīgajās vecuma grupās. Lūdzu, skatīt terapijas tabulas iepriekš tekstā.

#### *Profilakses ilgums*

Vorikonazola lietošanas drošums un efektivitāte periodā, kas ilgst vairāk nekā 180 dienas, klīniskajos pētījumos nav pienācīgi izpētīti.

Lietojot vorikonazolu profilaksei ilgāk nekā 180 dienas (6 mēnešus), ir jāveic rūpīgs ieguvumu un risku novērtējums (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Turpmākie norādījumi attiecas gan uz ārstēšanu, gan profilaksi

#### *Devu pielāgošana*

Ja, lietojot profilaksei, zāles nav efektīvas vai ja parādās ar terapiju saistītas nevēlamas blakusparādības, devu pielāgošana nav ieteicama. Ja parādās ar terapiju saistītas nevēlamas

blakusparādības, ir jāapsver vorikonazola lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretsēnīšu līdzekļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### Devu pielāgošana, lietojot kopā ar citām zālēm

Fenitoīnu vienlaicīgi ar vorikonazolu var lietot, vorikonazola balstdevu palielinot no 200 mg līdz 400 mg *per os* divas reizes dienā; un no 100 mg līdz 200 mg *per os* divas reizes dienā, ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

No rifabutīna un vorikonazola vienlaicīgas lietošanas ieteicams izvairīties. Tomēr gadījumos, kad šī kombinācija ir absolūti nepieciešama, vorikonazola balstdevu drīkst palielināt no 200 mg līdz 350 mg *per os* divas reizes dienā; un no 100 mg līdz 200 mg *per os* divas reizes dienā, ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

Efavirenu vienlaicīgi ar vorikonazolu var lietot, vorikonazola balstdevu palielinot līdz 400 mg ik pēc 12 stundām, un efavirena devu samazinot par 50%, t.i., līdz 300 mg vienreiz dienā. Kad ārstēšana ar vorikonazolu tiek pārtraukta, ir jāatjauno efavirena sākotnējā deva (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### Gados vecāki cilvēki

Devu pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumi neietekmē perorāli ievadītā vorikonazola farmakokinētiku. Tādēļ pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem perorālo devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Hemodializējot vorikonazola klīrenss ir 121 ml/min. 4 stundas ilgs hemodialīzes seanss neizvada tik daudz vorikonazola, lai rastos nepieciešamība pielāgot devu.

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas vai vidēji smagas pakāpes aknu cirozi (A un B klase pēc *Child-Pugh*), kuri lieto vorikonazolu, ieteicams izmantot standarta piesātināšanas režīmu, bet balstdevu samazināt uz pusi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vorikonazola lietošana pacientiem ar smagas pakāpes aknu cirozi (C klase pēc *Child-Pugh*) nav pētīta.

Informācija par vorikonazola lietošanas drošumu pacientiem, kuru aknu funkcionālo testu rādītāji ir ārpus normas robežas (aspartāta transamināze [ASAT], alanīna transamināze [ALAT], sārmainā fosfatāze [SF] vai kopējais bilirubīna līmenis > 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu), ir ierobežota.

Vorikonazola lietošanas laikā novērota aknu funkcionālo testu rādītāju paaugstināšanās un aknu bojājuma klīniskās pazīmes kā dzelte, tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem tas lietojams vienīgi tad, ja sagaidāmais ieguvums atsver potenciālo risku. Ārstējot pacientus ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem, rūpīgi jāseko, vai neparādās medikamentozās toksicitātes izpausmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Vorikonazola drošums un efektivitāte bērniem līdz 2 gadu vecumam nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktos, bet ieteikumi devām nav izstrādāti.

#### Lietošanas veids

Voriconazole Accord apvalkotās tabletes jālieto vismaz vienu stundu pirms vai vienu stundu pēc ēšanas.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substrātu, terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoziņu, hinidīnu vai ivabradīnu, jo šo līdzekļu koncentrācijas pieaugums plazmā var izraisīt QTc pagarināšanos un retos gadījumos – *torsades de pointes* (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana ar rifampicīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu un asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo sagaidāms, ka šie līdzekļi ievērojami samazinās vorikonazola koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorikonazola standarta devu vienlaikus lietošana ar efavirenu 400 mg vai lielākā devā vienu reizi dienā ir kontrindicēta, jo efavirens šādās devās veselīgiem cilvēkiem ievērojami samazina vorikonazola koncentrāciju plazmā. Vorikonazols arī ievērojami paaugstina efavirena koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu, par mazākām devām skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana ar ritonavīru lielā devā (400 mg un vairāk divas reizes dienā), jo ritonavīrs šādā devā veselīgiem cilvēkiem ievērojami samazina vorikonazola koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu, par mazākām devām skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem (ergotamīnu, dihidroergotamīnu), kas ir CYP3A4 substrāti, jo to koncentrācijas paaugstināšanās plazmā var izraisīt ergotismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana ar sirolīmu, jo vorikonazola klātbūtnē sagaidāma būtiska sirolīma koncentrācijas paaugstināšanās plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorikonazola vienlaikus lietošana ar nalokseģolu, CYP3A4 substrātu, jo paaugstināta nalokseģola koncentrācija plazmā var izraisīt opioīdu atcelšanas simptomus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorikonazola vienlaikus lietošana ar tolvaptānu, jo spēcīgi CYP3A4 inhibitori, tādi kā, vorikonazols, būtiski paaugstina tolvaptāna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorikonazola vienlaikus lietošana ar lurazidonu, jo būtisks lurazidona iedarbības pieaugums var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana ar venetoklaksu ārstēšanas sākumā un venetoklaksas devas titrēšanas fāzē, jo vorikonazola klātbūtnē sagaidāma būtiska venetoklaksas koncentrācijas paaugstināšanās plazmā un palielināts audzēja sabrukšanas sindroma risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Hipersensitivitāte

Jābūt piesardzīgiem, parakstot Voriconazole Accord pacientiem ar paaugstinātu jutību pret citiem azolu atvasinājumiem (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

#### Kardiovaskulārā sistēma

Vorikonazols var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos. Novēroti reti *torsades de pointes* gadījumi vorikonazola terapijas laikā pacientiem, kuriem bija tādi riska faktori kā kardiotoksiska ķīmijterapija, kardiomiopātija, hipokaliēmija vai vienlaicīgi lietotas zāles, kas varētu veicināt šīs aritmijas rašanos. Vorikonazols jālieto piesardzīgi, ja pacientam ir stāvoklis, kurš potenciāli var kļūt par aritmijas cēloni, piemēram:

- iedzimts vai iegūts QTc pagarinājums,
- kardiomiopātija, sevišķi tad, ja attīstījusies sirds mazspēja,
- sinusa bradikardija
- simptomātiskas aritmijas,
- tādu zāļu lietošana, kas pagarina QTc intervālu. Pirms terapijas uzsākšanas un vorikonazola lietošanas laikā jāpārbauda un, ja nepieciešams, jākorrigē elektrolītu disbalanss, piemēram, hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ar veseliem brīvprātīgiem tika veikts pētījums, lai noskaidrotu vorikonazola ietekmi uz QTc intervālu, ievadot vienu, atsevišķu devu, kas 4 reizes pārsniedz parasti lietoto devu. Nevienam no pētījuma dalībniekiem QTc intervāls nerasniedza potenciālo klīnisko sliekšņa lielumu 500 ms (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Hepatotoksicitāte

Klīniskos pētījumos vorikonazola lietošana izraisīja smagas hepatotoksiskas reakcijas (to skaitā hepatītu, holestāzi un strauji progresējošu aknu mazspēju, arī letālus gadījumus). Toksiska ietekme uz aknām novērota galvenokārt pacientiem ar nopietnām pamatslimībām (pārsvarā tās bija ļaundabīgas asins slimības). Pārejošas hepatotoksiskas reakcijas, arī hepatīts un dzelte, radās pacientiem, kuriem nebija identificējami nekādi citi riska faktori. Aknu disfunkcija parasti bija atgriezeniska – pārtraucot terapiju, aknu darbība normalizējās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Aknu darbības uzraudzība

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar Voriconazole Accord, ir uzmanīgi jāuzrauga, lai viņiem nerastos hepatotoksicitāte. Klīniskajā uzraudzībā ir jāiekļauj aknu darbības laboratorisks izvērtējums (sevišķi ASAT un ALAT), uzsākot ārstēšanu ar Voriconazole Accord, un tas ir jāveic vismaz reizi nedēļā pirmā ārstēšanās mēneša laikā. Terapijas kursam ir jābūt iespējami īsākam, taču, ja, pamatojoties uz ieguvumu – riska novērtējumu, ārstēšanās tiek turpināta (skatīt 4.2. apakšpunktu), uzraudzības biežumu var samazināt līdz vienai reizei mēnesī, ja nav izmaiņu aknu funkcionālajos rādītājos.

Ja aknu funkcionālie rādītāji ievērojami paaugstinās, Voriconazole Accord lietošana ir jāpārtrauc, ja vien pacienta ārstēšanas riska – ieguvumu medicīniskais novērtējums neattiecināto zāļu lietošanas turpināšanu.

Aknu darbības uzraudzība jāveic gan bērniem, gan pieaugušajiem.

### Nopietnas dermatoloģiskas blakusparādības

#### • *Fototoksicitāte*

Bez tam Voriconazole Accord lietošana tiek saistīta ar fototoksicitāti, tostarp tādām reakcijām kā vasaras raibumi, pigmentācija, aktīniskā keratoze un pseidoporfiriju. Voriconazole Accord terapijas laikā visiem pacientiem, ieskaitot bērnus, tiek rekomendēts izvairīties no atrašanās tiešos saules staros un izmantot tādu līdzekļu kā aizsargājošs apģērbs un saules aizsargkrēms ar augstu saules aizsargfaktoru (*sun protection factor* – SPF).

#### • *Ādas plakanšūnu vēzis (ĀPV)*

Dažiem pacientiem, kuriem iepriekš ziņots par fototoksiskām reakcijām, ziņots par ādas plakanšūnu vēža (ĀPV) (ieskaitot ĀPV *in situ* jeb Bouena slimības) gadījumiem. Ja rodas fototoksiskas reakcijas, nepieciešams vairāku specialitāšu ārstu ieteikums, jāapsver Voriconazole Accord lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretsēnīšu līdzekļu lietošana, un pacients jānosūta pie dermatologa. Ja Voriconazole Accord tomēr turpina lietot, sistemātiski un regulāri ir jāveic dermatoloģiska izvērtēšana, lai nodrošinātu pirmsvēža bojājumu agrīnu noteikšanu un ārstēšanu. Ja tiek diagnosticēts pirmsvēža ādas bojājums vai plakanšūnu vēzis, Voriconazole Accord lietošana ir jāpārtrauc (skatīt zemāk “Ilgstoša ārstēšana”).

#### • *Smagas nevēlamas ādas reakcijas*

Vorikonazola lietošanas laikā tika ziņots par tādām smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR) kā Stīvensa -Džonsona sindroms (SJS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN), kā arī zāļu izraisītā reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), kas var būt dzīvību apdraudošas vai letālas. Ja pacientam parādās izsitumi, viņš uzmanīgi jānovēro, un, ja ādas bojājums progresē, Voriconazole Accord lietošana jāpārtrauc.

#### Ar virsnieru dziedzeriem saistītas nevēlamas blakusparādības

Pacientiem, kas saņēma azolu grupas zāles, tai skaitā vorikonazolu, ir ziņots par atgriezeniskiem virsnieru mazspējas gadījumiem. Par virsnieru mazspējas gadījumiem ir ziņots pacientiem, kas saņēma azolu grupas zāles kopā ar kortikosteroīdiem vai bez tiem. Pacientiem, kuri saņem azolu grupas zāles bez kortikosteroīdiem, virsnieru mazspēja ir saistīta ar tiešu azolu izraisītu steroīdu veidošanās inhibīciju. Pacientiem, kuri lieto kortikosteroīdus, ar vorikonazola lietošanu saistītā CYP3A4 metabolisma inhibīcija var izraisīt kortikosteroīdu pārpalikumu un virsnieru darbības nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vienlaikus lieto vorikonazolu un kortikosteroīdus, ziņots arī par Kušinga sindromu ar vai bez sekojošas virsnieru mazspējas.

Pacienti, kas saņem ilgtermiņa ārstēšanu ar vorikonazolu un kortikosteroīdiem (ieskaitot inhalējamus kortikosteroīdus, piemēram, budezonīdu un intranazālus kortikosteroīdus), ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas virsnieru garozas disfunkcija ārstēšanas laikā un pēc vorikonazola pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem rodas Kušinga sindroma pazīmes un simptomi vai virsnieru mazspēja.

#### Ilgstoša ārstēšana

Lietojot ilgtermiņā (terapijai vai profilaksei), ilgāk nekā 180 dienas (6 mēnešus), ir jāveic rūpīgs ieguvumu un risku novērtējums, un tādēļ ārstiem būtu jāapsver nepieciešamība ierobežot Voriconazole Accord iedarbību (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par ādas plakanšūnu vēža (ĀPV) (ieskaitot ĀPV *in situ* jeb Bouena slimības) gadījumiem, kas saistīti ar ilgstošu Voriconazole Accord lietošanu.

Transplantācijas pacientiem ziņots par neinfekciozu periostītu ar paaugstinātu fluorīdu un sārmainās fosfatāzes līmeni. Ja pacientam attīstās skeleta sāpes un radioloģiska atrade saistīta ar periostītu, Voriconazole Accord lietošanas pārtraukšana jāapsver pēc vairāku specialitāšu ārstu konsilija ieteikuma.

#### Ar redzi saistītas nevēlamas blakusparādības

Ir saņemti ziņojumi par ilgstošām ar redzi saistītām blakusparādībām, ieskaitot neskaidru redzi, optisko neirītu un redzes nerva diska tūsku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Ar nierēm saistītas nevēlamas blakusparādības

Smagi slimiem pacientiem, ārstējoties ar vorikonazolu, novēroti akūtas nieru mazspējas gadījumi. Ar vorikonazolu ārstētie pacienti mēdz vienlaikus saņemt ārstēšanu ar nefrotoksiskām zālēm, turklāt nereti viņiem vienlaikus ir medicīniski stāvokļi, kas izraisa nieru darbības pavājināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Nieru darbības uzraudzība

Regulāri jāpārbauda, vai pacientam nerodas nieru funkcijas traucējumi. Jāseko laboratoriskajiem rādītājiem, sevišķi kreatinīna līmenim serumā.

#### Aizkuņģa dziedzera darbības uzraudzība

Pacientiem, īpaši bērniem, kuriem ir akūta pankreatīta riska faktori (piemēram, nesen veikta ķīmijterapija, asinsrades cilmes šūnu transplantācija [*HSTC (hematopoietic stem cell transplantation)*]),



Vorikonazole Accord terapijas laikā ir jāveic rūpīga kontrole. Šajā klīniskajā situācijā jāapsver amilāzes un lipāzes līmeņa noteikšana serumā.

### Pediātriskā populācija

Vorikonazola lietošanas drošums un efektivitāte bērniem, jaunākiem par 2 gadiem, pagaidām nav pētīts (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Vorikonazols ir indicēts pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem. Pediātriskajā populācijā biežāk tika novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu darbība ir jāuzrauga gan bērniem, gan pieaugušajiem. Lietojot iekšķīgi, biopieejamība bērniem vecumā no 2 līdz <12 gadiem var būt ierobežota malabsorbcijas un vecumam ļoti mazas ķermeņa masas dēļ. Šajā gadījumā ieteicams vorikonazolu lietot intravenozi.

- Nopietnas dermatoloģiskas blakusparādības (ieskaitot ĀPV)

Lielāks fototoksicitātes reakciju biežums ir pediātriskajā populācijā. Tā kā ir ziņots par noslieci uz ĀPV attīstību, šai pacientu populācijai jāpiemēro nopietnāki fotoaizsardzības pasākumi. Bērniem, kuriem ir fotonovecošanās pazīmes, piemēram, pigmentācijas vai vasaras raibumi, iesaka neuzturēties saulē un apmeklēt dermatologu pat pēc terapijas pārtraukšanas.

### Profilakse

Ja parādās ar terapiju saistītas nevēlamas blakusparādības (hepatotoksicitāte, nopietnas ādas reakcijas, ieskaitot fototoksicitāti un ĀPV, nopietni vai ilgstoši redzes traucējumi un perioritīts), jāapsver vorikonazola lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretsēnīšu līdzekļu lietošana.

### Fenitoīns (CYP2C9 substrāts un spēcīgs CYP450 inducētājs)

Ja fenitoīnu lieto vienlaicīgi ar vorikonazolu, tad vērīgi jāseko fenitoīna līmenim asinīs. No vorikonazola un fenitoīna vienlaikus lietošanas jāizvairās, izņemot gadījumus, kad ieguvums atsver risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Efavirens (CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitors un substrāts)

Ja vorikonazols tiek nozīmēts vienlaicīgi ar efavirensu, tad vorikonazola deva ir jāpalielina līdz 400 mg ik pēc 12 stundām, bet efavirensa deva jāsamazina līdz 300 mg ik pēc 24 stundām (skatīt 4.2., 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

### Glasdegībs (CYP3A4 substrāts)

Ir sagaidāms, ka glasdegība un vorikonazola vienlaicīga lietošana paaugstinās glasdegība koncentrāciju plazmā un palielinās QTc intervāla pagarināšanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ir ieteicams veikt biežu EKG novērošanu.

### Tirozīna kināzes inhibitori (CYP3A4 substrāts)

Ir sagaidāms, ka vienlaicīga vorikonazola un CYP3A4 metabolizēto tirozīna kināzes inhibitoru lietošana paaugstinās tirozīna kināzes inhibitoru koncentrāciju plazmā un palielinās nevēlamu blakusparādību risku. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ieteicama tirozīna kināzes inhibitora devas samazināšana un rūpīga klīniskā stāvokļa novērošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Rifabutīns (spēcīgs CYP450 inducētājs)

Ja vienlaicīgi ar vorikonazolu lieto rifabutīnu, rūpīgi jāseko asins ainai un iespējamām rifabutīna blakusparādībām (kā uveīts). No vorikonazola un rifabutīna vienlaikus lietošanas jāizvairās, izņemot gadījumus, kad ieguvums atsver risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Ritonavīrs (spēcīgs CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitors un substrāts)

Būtu jāizvairās no vorikonazola vienlaicīgas lietošanas ar ritonavīru mazā devā (100 mg divas reizes dienā), ja vien nav pamatota vorikonazola lietošana, izvērtējot pacienta ieguvuma/riska attiecību (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

#### Everolims (CYP3A4 substrāts, P-gp substrāts)

Vienlaicīga vorikonazola un everolima nozīmēšana nav ieteicama, jo sagaidāms, ka vorikonazols ievērojami paaugstinās everolima koncentrāciju. Šobrīd nav pietiekamu datu par ieteicamām devām šo zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Metadons (CYP3A4 substrāts)

Lietojot vienlaikus vorikonazolu, ieteicams patstāvīgi sekot ar metadonu saistītajām blakusparādībām un toksicitātei, ieskaitot QTc pagarināšanos, jo pēc vorikonazola vienlaicīgas lietošanas uzsākšanas paaugstinās metadona līmenis. Var būt nepieciešama metadona devas samazināšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Īsas darbības opiāti (CYP3A4 substrāts)

Lietojot vienlaikus vorikonazolu, jāapsver alfentanila, fentanila un citu īsas darbības opiātu ar alfentanilam līdzīgu struktūru, un kuri tiek metabolizēti ar CYP3A4 (piemēram, sufentanils), devas samazināšana (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tā kā lietojot alfentanilu vienlaicīgi ar vorikonazolu, alfentanila eliminācijas pusperiods pagarinās 4 reizes, un neatkarīgā publicētā pētījumā vorikonazola un fentanila vienlaikus lietošanas rezultātā palielinājās fentanila vidējais  $AUC_{0-\infty}$ , var būt nepieciešama regulāra ar opiātu lietošanu saistīto blakusparādību (ieskaitot ilgāku elpošanas sistēmas uzraudzības periodu) uzraudzība.

#### Ilgstošas darbības opiāti (CYP3A4 substrāts)

Lietojot vienlaicīgi ar vorikonazolu, jāapsver oksikodona un citu ilgstošas darbības opiātu, kuri tiek metabolizēti ar CYP3A4 (piemēram, hidrokodona), devas samazināšana. Var būt nepieciešama regulāra ar opiātu lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Flukonazols (CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 inhibitors)

Veseliem subjektiem vienlaikus perorāla vorikonazola un perorāla flukonazola lietošana ievērojami paaugstināja vorikonazola  $C_{max}$  un  $AUC_T$ . Vorikonazola un flukonazola devas un/vai lietošanas biežuma samazināšana, kas varētu novērst šo efektu, netika izvērtēta. Tiek rekomendēta ar vorikonazolu lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība, ja vorikonazolu lieto uzreiz pēc flukonazola (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Palīgvielas

##### Laktoze

Šīs zāles satur laktozi, tādēļ tās nedrīkst parakstīt pacientiem ar tādiem reti sastopamiem pārmantotiem traucējumiem kā galaktozes nepanesība, pilnīgs laktāzes deficīts, glikozes un galaktozes malabsorbija.

##### Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē. Pacienti, kuriem ir diēta ar zemu nātrija daudzumu, ir jāinformē, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Vorikonazols metabolizējas ar citohroma P450 izoenzīmu CYP2C19, CYP2C9 un CYP3A4 starpniecību un inhibē to aktivitāti. Šo izoenzīmu induktori vai inhibitori var paaugstināt vai

pazemināt vorikonazola plazmas koncentrāciju, bet vorikonazols savukārt var paaugstināt plazmas koncentrāciju substancēm, kuras metabolizē šie CYP450 izoenzīmi, it īpaši vielas, kuras metabolizē CYP3A4, jo vorikonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, tomēr AUC palielināšanās ir atkarīga no substrāta (skatīt tabulu zemāk).

Ja vien nav norādīts citādi, zāļu mijiedarbības pētījumi tika veikti pieaugušiem veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem, izmantojot atkārtotas perorāli lietojama vorikonazola devas pa 200 mg divreiz dienā, līdz tika sasniegta līdzsvara koncentrācija. Rezultāti attiecināmi arī uz citām populācijām un citiem ievadīšanas veidiem.

Vorikonazols ar piesardzību jālieto pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas pagarina QTc intervālu. Ja pastāv iespēja, ka vorikonazols varētu paaugstināt plazmas koncentrāciju substancēm, kas metabolizējas ar CYP3A4 izoenzīmu starpniecību (noteikti prethistamīna līdzekļi, hinidīns, cisaprīds, pimozijs un ivabradīns), vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt zemāk un 4.3. apakšpunktu).

### Mijiedarbības tabula

Mijiedarbība starp vorikonazolu un citām zālēm norādīta zemāk redzamajā tabulā. Bultas rādītāja virziens pie katra farmakokinētiskā rādītāja pamatots ar vidējā ģeometriskā rādītāja 90% ticamības intervālu, kas atrodas 80-125% robežās ( $\leftrightarrow$ ), zem šīm robežām ( $\downarrow$ ) vai virs tām ( $\uparrow$ ). Zvaigznīte (\*) norāda uz divpusēju mijiedarbību.  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  un  $AUC_{0-\infty}$  atspoguļo zemlīknes laukumu dozēšanas intervāla ietvaros, no laika punkta 0 līdz laika punktam ar nosakāmu mērījumu rezultātu un attiecīgi no 0 līdz bezgalībai.

Mijiedarbība tabulā atspoguļota šādā secībā: kontrindikācijas, nepieciešama devas pielāgošana un rūpīga klīniska un/vai bioloģiska uzraudzība un, visbeidzot, nav nozīmīgas farmakokinētiskas mijiedarbības, bet varētu būt klīniska interese šajā terapijas jomā.

<b>Zāles</b> <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	<b>Mijiedarbība</b> <b>Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)</b>	<b>Ieteikumi par vienlaikus lietošanu</b>
Astemizols, cisaprīds, pimozijs, hinidīns, terfenadīns un ivabradīns <i>[CYP3A4 substrāti]</i>	Kaut arī pētījumi nav veikti, paaugstināta šo zāļu plazmas koncentrācija var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos un retos gadījumos <i>torsades de pointes</i> .	<b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns un ilgstošas iedarbības barbiturāti (piemēram, fenobarbitāls, mefobarbitāls) <i>[spēcīgs CYP450 inducētājs]</i>	Kaut arī pētījumi nav veikti, karbamazepīns un ilgstošas iedarbības barbiturāti var būtiski samazināt vorikonazola plazmas koncentrāciju.	<b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Efavirens (nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors) <i>[CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitors un substrāts]</i>  Efavirens 400 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā*  Efavirens 300 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar	Efavirens $C_{max}$ $\uparrow$ 38% Efavirens $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 44% Vorikonazols $C_{max}$ $\downarrow$ 61% Vorikonazols $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 77%  Salīdzinot ar efavirenu 600 mg vienreiz dienā,	Vorikonazola standarta devas lietošana ar efavirena devu 400 mg vienreiz dienā vai augstāku ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).  Vorikonazolu drīkst lietot vienlaikus ar efavirenu, ja vorikonazola balstdevu palielina līdz 400 mg divreiz dienā, bet efavirena devu samazina līdz

vorikonazolu 400 mg divreiz dienā*	Efavirens $C_{max} \leftrightarrow$ Efavirens $AUC\tau \uparrow 17\%$  Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols $C_{max} \uparrow 23\%$ Vorikonazols $AUC\tau \downarrow 7\%$	300 mg vienreiz dienā. Pēc vorikonazola pārtraukšanas jāatsāk lietot efavirensa sākotnējā devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Ergotamīna alkaloīdi (piemēram, ergotamīns un dihidroergotamīns) [CYP3A4 substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ergotamīna alkaloīdu plazmas koncentrāciju un izraisīt ergotismu.	<b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lurazidons [CYP3A4 substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt lurazidona koncentrāciju plazmā.	<b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Naloksegols [CYP3A4 substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt naloksegola koncentrāciju plazmā.	<b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifabufīns [spēcīgs CYP450 inducētājs]  300 mg vienreiz dienā  300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 350 mg divreiz dienā)*  300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā)*	Vorikonazols $C_{max} \downarrow 69\%$ Vorikonazols $AUC\tau \downarrow 78\%$  Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols $C_{max} \downarrow 4\%$ Vorikonazols $AUC\tau \downarrow 32\%$  Rifabufīns $C_{max} \uparrow 195\%$ Rifabufīns $AUC\tau \uparrow 331\%$  Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols $C_{max} \uparrow 104\%$ Vorikonazols $AUC\tau \uparrow 87\%$	Jāizvairās no vorikonazola un rifabufīna vienlaikus lietošanas, ja vien ieguvums neatsver risku. Vorikonazola balstdevu var palielināt līdz 5 mg/kg intravenozi divas reizes dienā vai no 200 mg līdz 350 mg perorāli divas reizes dienā (no 100 mg līdz 200 mg iekšķīgi divreiz dienā pacientiem ar svaru līdz 40 kg) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rifabufīna un vorikonazola vienlaikus lietošanas gadījumā ieteicams veikt rūpīgu pilnas asinsainas kontroli un rifabufīna izraisīto blakusparādību (piemēram, uveīta) uzraudzību.
Rifampicīns (600 mg vienreiz dienā) [spēcīgs CYP450 inducētājs]	Vorikonazols $C_{max} \downarrow 93\%$ Vorikonazols $AUC\tau \downarrow 96\%$	<b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Ritonavīrs (proteāzes inhibitors) [spēcīgs CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitors un substrāts]  Augsta deva (400 mg divreiz dienā)  Zema deva (100 mg divreiz dienā)*	Ritonavīrs $C_{max}$ un $AUC\tau \leftrightarrow$ Vorikonazols $C_{max} \downarrow 66\%$ Vorikonazols $AUC\tau \downarrow 82\%$  Ritonavīrs $C_{max} \downarrow 25\%$ Ritonavīrs $AUC\tau \downarrow 13\%$ Vorikonazols $C_{max} \downarrow 24\%$ Vorikonazols $AUC\tau \downarrow 39\%$	Vorikonazola un augstas devas ritonavīra (400 mg un augstāk divreiz dienā) vienlaikus lietošana <b>ir kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).  Jāizvairās no vorikonazola un zemas devas ritonavīra (100 mg divreiz dienā) vienlaikus lietošanas, ja vien sagaidāmais ieguvums un riska izvērtējums

		neapstiprina vorikonazola lietošanas lietderību.
Asinszāle [CYP450 inducētājs; P-gp inducētājs] 300 mg trīsreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg viena deva)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Vorikonazols AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59%	<b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Tolvaptāns [CYP3A substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt tolvaptāna koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Venetoklakss [CYP3A substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt venetoklaksa plazmas koncentrāciju	Vienlaicīga vorikonazola lietošana ir <b>kontrindicēta</b> venetoklaksa lietošanas sākuma un devas titrēšanas fāzē (skatīt 4.3. apakšpunktu). Stabils dienas devas lietošanas fāzē jāsamazina venetoklaksa deva saskaņā ar norādījumiem venetoklaksa zāļu informācijā; ieteicams rūpīgi novērot iespējamās toksicitātes pazīmes.
Flukonazols (200 mg vienreiz dienā) [CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 inhibitors]	Vorikonazols C <sub>max</sub> ↑ 57% Vorikonazols AUC <sub>τ</sub> ↑ 79% Flukonazols C <sub>max</sub> nav noteikts. Flukonazols AUC <sub>τ</sub> nav noteikts.	Vorikonazola un flukonazola devas un/vai biežuma samazināšana, kas varētu novērst šo efektu, nav noteikta. Ja vorikonazolu lieto uzreiz pēc flukonazola, ieteicama ar vorikonazolu saistītu blakusparādību uzraudzība.
Fenitoīns [CYP2C9 substrāts un spēcīgs CYP450 inducētājs]  300 mg vienreiz dienā  300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā)*	Vorikonazols C <sub>max</sub> ↓ 49% Vorikonazols AUC <sub>τ</sub> ↓ 69%  Fenitoīns C <sub>max</sub> ↑ 67% Fenitoīns AUC <sub>τ</sub> ↑ 81%  Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C <sub>max</sub> ↑ 34% Vorikonazols AUC <sub>τ</sub> ↑ 39%	Jāizvairās no vorikonazola un fenitoīna vienlaikus lietošanas, ja vien sagaidāmais ieguvums neatsver risku. Ieteicama rūpīga fenitoīna plazmas līmeņa uzraudzība.  Fenitoīnu var lietot vienlaikus ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdeva tiek palielināta līdz 5 mg/kg IV divreiz dienā vai no 200 mg līdz 400 mg iekšķīgi divreiz dienā (Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg – 100 mg līdz 200 mg iekšķīgi divreiz dienā) (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Letermovīrs [CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs]	Vorikonazols C <sub>max</sub> ↓ 39% Vorikonazols AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44% Vorikonazols C <sub>12</sub> ↓ 51%	Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un letermovīra lietošanas, novērot, vai netiek zaudēta vorikonazola efektivitāte.

Glasdegībs [ <i>CYP3A4 substrāts</i> ]	Lai gan pētījumi nav veikti, sagaidāms, ka vorikonazols paaugstinās glasdegība koncentrāciju plazmā un palielinās QTc intervāla pagarināšanās risku.	Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ir ieteicams veikt biežu EKG novērošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Tirozīna kināzes inhibitori (piemēram, aksitinībs, bosutinībs, kabozantinībs, ceritinībs, kobimetinībs, dabrafenībs, dasatinībs, nilotinībs, sunitinībs, ibrutinībs, ribociklībs) [ <i>CYP3A4 substrāti</i> ]	Lai gan pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt CYP3A4 metabolizēto tirozīna kināzes inhibitoru koncentrāciju plazmā.	Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ir ieteicams samazināt tirozīna kināzes inhibitora devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Antikoagulanti  Varfarīns (viena 30 mg deva, vienlaikus ar vorikonazolu 300 mg divreiz dienā) [ <i>CYP2C9 substrāts</i> ]  Citi perorālie kumarīni (piemēram, fenprokumons, acenokumarols) [ <i>CYP2C9 un CYP3A4 substrāts</i> ]	Protrombīna laiks maksimāli palielinājās apmēram 2 reizes.  Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt kumarīnu plazmas koncentrāciju, kas var paaugstināt protrombīna laiku.	Ieteicama rūpīga protrombīna laika vai citu piemērotu antikoagulācijas testu kontrole, antikoagulantu deva attiecīgi jāpielāgo.
Ivakaftors [ <i>CYP3A4 substrāts</i> ]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ivakaftora plazmas koncentrāciju, radot lielāku nevēlamo blakusparādību risku.	Ieteicams samazināt ivakaftora devu.
Benzodiazepīni [ <i>CYP3A4 substrāts</i> ] Midazolāms (0,05 mg/kg vienreizēja i.v. deva)  Midazolāms (7,5 mg vienreizēja iekšķīgi lietojama deva)  Citi benzodiazepīni (piemēram, triazolāms, alprazolāms)	Neatkarīgā publicētā pētījumā midazolāma $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 reizes  Neatkarīgā publicētā pētījumā midazolāma $C_{max}$ ↑ 3,8 reizes midazolāma $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 reizes.  Kaut arī klīniski pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt citu ar CYP3A4 starpniecību metabolizētu benzodiazepīnu plazmas koncentrāciju un izraisīt ilgstošu sedatīvu efektu.	Jāapsver benzodiazepīnu devas samazināšana.
Imūnsupresanti [ <i>CYP3A4 substrāts</i> ]  Sirolīms (viena 2 mg deva)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Sirolīms $C_{max}$ ↑ 6,6 – kārtīgi Sirolīms $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 – kārtīgi	Vorikonazola un sirolīma vienlaikus lietošana ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).

<p>Everolims [<i>arī P-gP substrāts</i>]</p> <p>Ciklosporīns (pacientiem ar stabilu nieru transplantātu, kas ilgstoši lieto ciklosporīnus)</p> <p>Takrolims (viena 0,1 mg/kg deva)</p>	<p>Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt everolima koncentrāciju plazmā.</p> <p>Ciklosporīns <math>C_{max}</math> ↑ 13% Ciklosporīns <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70%</p> <p>Takrolims <math>C_{max}</math> ↑ 117% Takrolims <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 221%</p>	<p>Vorikonazola un everolima vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo sagaidāms, ka vorikonazols būtiski paaugstinās everolima koncentrāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p> <p>Pacientiem, kas jau lieto ciklosporīnu, uzsākot vorikonazola lietošanu, ieteicams ciklosporīna devu samazināt uz pusi un rūpīgi kontrolēt ciklosporīna plazmas līmeni. Paaugstināts ciklosporīna līmenis ir saistīts ar nefrotoksicitāti. <u>Pārtraucot vorikonazola lietošanu, ciklosporīna līmenis rūpīgi jākontrolē un jāpaaugstina deva, ja nepieciešams.</u></p> <p>Pacientiem, kas jau lieto takrolimu, uzsākot vorikonazola lietošanu ieteicams takrolima devu samazināt līdz trešdaļai no oriģinālās devas un rūpīgi kontrolēt takrolima plazmas līmeni. Paaugstināts takrolima līmenis ir saistīts ar nefrotoksicitāti. <u>Pārtraucot vorikonazola lietošanu, takrolima līmenis rūpīgi jākontrolē un jāpaaugstina deva, ja nepieciešams.</u></p>
<p>Ilgstošas darbības opiāti [<i>CYP3A4 substrāts</i>]</p> <p>Oksikodons (viena 10 mg deva)</p>	<p>Neatkarīgā publicētā pētījumā, Oksikodons <math>C_{max}</math> ↑ 1,7- kārtīgi Oksikodons <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6- kārtīgi</p>	<p>Jāapsver oksikodona un citu ilgstošas darbības opiātu, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, hidroksidons) devas samazināšana. Var būt nepieciešama bieža ar opiātiem saistīto blakusparādību kontrole.</p>
<p>Metadons (32-100 mg vienreiz dienā) [<i>CYP3A4 substrāts</i>]</p>	<p>R- metadons (aktīvs) <math>C_{max}</math> ↑ 31% R- metadons (aktīvs) <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 47% S- metadons <math>C_{max}</math> ↑ 65% S- metadons <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 103%</p>	<p>Ieteicama bieža ar metadonu saistītu blakusparādību un toksicitātes (tai skaitā pagarināta QTc intervāla) kontrole. Var būt nepieciešams samazināt metadona devu.</p>
<p>Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPIL) [<i>CYP2C9 substrāts</i>]</p> <p>Ibuprofēns (viena 400 mg deva)</p>	<p>S- Ibuprofēns <math>C_{max}</math> ↑ 20% S- Ibuprofēns <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 100%</p>	<p>Ieteicama bieža ar NSPIL saistītu blakusparādību un toksicitātes kontrole. Var būt nepieciešams samazināt NSPIL devu.</p>

Diklofenaks (viena 50 mg deva)	Diklofenaks $C_{max}$ ↑ 114% Diklofenaks $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	
Omeprazols (40 mg vienreiz dienā)* [CYP2C19 inhibitors; CYP2C19 un CYP3A4 substrāts]	Omeprazols $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazols $AUC_{\tau}$ ↑ 280% Vorikonazols $C_{max}$ ↑ 15% Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↑ 41%  Vorikonazols var inhibēt citus protonu sūkņa inhibitorus, kas ir CYP2C19 substrāti, var paaugstināties šo zāļu plazmas koncentrācija.	Nav nepieciešama vorikonazola devas pielāgošana.  Pacientiem, kas jau lieto omeprazolu 40 mg vai vairāk, uzsākot vorikonazola lietošanu, ieteicams omeprazola devu samazināt uz pusi.
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi* [CYP3A4 substrāts; CYP2C19 inhibitors] Noretisterons/etinilestradiols (1 mg/0,035 mg vienreiz dienā)	Etinilestradiols $C_{max}$ ↑ 36% Etinilestradiols $AUC_{\tau}$ ↑ 61% Noretisterons $C_{max}$ ↑ 15% Noretisterons $AUC_{\tau}$ ↑ 53% Vorikonazols $C_{max}$ ↑ 14% Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↑ 46%	Papildus ar vorikonazolu saistīto blakusparādību uzraudzībai ieteicama ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem saistīto blakusparādību uzraudzība.
Īsas darbības opiāti [CYP3A4 substrāts]  Alfentanils (viena 20 mikrogrami/kg deva, ar vienlaikus naloksonu)  Fentanils (5 mikrogrami/kg deva)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Alfentanils $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6- kārtīgi  Neatkarīgā publicētā pētījumā, Fentanils $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34- kārtīgi	Jāapsver alfentanila, fentanila un citu alfentanilam pēc struktūras līdzīgu īsas darbības opiātu, kas metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, sufentanils), devas samazināšana. Ieteicama plašāka un biežāka elpošanas nomākuma un citu, ar opioīdu lietošanu saistītu, blakusparādību uzraudzība.
Statīni (piemēram, lovastatīns) [CYP3A4 substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ar CYP3A4 starpniecību metabolizētu statīnu plazmas koncentrāciju un izraisīt rabdomiolīzi.	Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un CYP3A4 metabolizētu statīnu lietošanas, jāapsver statīnu devas samazināšana.
Sulfonilurīnvielas atvasinājumi (piemēram, tolbutamīds, glipizīds, gliburīds) [CYP2C9 substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu plazmas koncentrāciju un izraisīt hipoglikēmiju.	Ieteicama rūpīga glikozes koncentrācijas kontrole asinīs. Jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājumu devas samazināšana.
Vinca alkaloidi (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) [CYP3A4 substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt vinca alkaloidu plazmas koncentrāciju un izraisīt neirotoksisku iedarbību.	Jāapsver vinca alkaloidu devas samazināšana.
Citi HIV proteāzes inhibitori (piemēram, sahinavīrs, amprenavīrs un nelfinavīrs)* [CYP3A4 substrāts un inhibitors]	Klīniski pētījumi nav veikti. Pētījumi <i>in vitro</i> liecina, ka vorikonazols var inhibēt HIV proteāzes inhibitoru metabolismu, savukārt HIV proteāzes inhibitori var inhibēt vorikonazola metabolismu.	Nepieciešama rūpīga novērošana attiecībā uz jebkādu iespējamu zāļu toksicitāti un/vai efektivitātes trūkumu, iespējams, ka būs nepieciešams pielāgot devu.
Citi nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori	Klīniski pētījumi nav veikti. Pētījumi <i>in vitro</i> liecina, ka	Nepieciešama rūpīga novērošana attiecībā uz jebkādu



(NNRTI) (piemēram, delavirdīns, nevirapīns)* [CYP3A4 substrāts, inhibitors vai CYP450 inducētājs]	NNRTI var inhibēt vorikonazola metabolismu, bet vorikonazols var inhibēt NNRTI metabolismu. Konstatētā efavirenza ietekme uz vorikonazolu liek domāt, ka NNRTI var ierosināt vorikonazola metabolismu.	iespējamu zāļu toksicitāti un/vai efektivitātes trūkumu, iespējams, ka būs nepieciešams pielāgot devu.
Tretinoīns [CYP3A4 substrāts]	Lai gan pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt tretinoīna koncentrāciju un palielināt nevēlamo blakusparādību risku (viltus smadzeņu audzējs (idiopātiska intrakraniāla hipertensija), hiperkalciēmija).	Vorikonazola terapijas laikā un pēc tās pārtraukšanas ir ieteicams pielāgot tretinoīna devu.
Cimetidīns (400 mg divreiz dienā) [nespecifisks CYP450 inhibitors un paaugstina kuņģa pH]	Vorikonazols $C_{max}$ ↑ 18% Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Digoksīns (0,25 mg vienreiz dienā) [P-gp substrāts]	Digoksīns $C_{max}$ ↔ Digoksīns $AUC_{\tau}$ ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Indinavīrs (800 mg trīsreiz dienā) [CYP3A4 inhibitors un substrāts]	Indinavīrs $C_{max}$ ↔ Indinavīrs $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonazols $C_{max}$ ↔ Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Makrolīdu grupas antibiotikas  Eritromicīns (1 g divreiz dienā) [CYP3A4 inhibitors]  Azitromicīns (500 mg vienreiz dienā)	Vorikonazols $C_{max}$ un $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonazols $C_{max}$ un $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonazola ietekme uz eritromicīnu vai azitromicīnu nav zināma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Mikofenolskābe (viena 1 g deva) [UDP-glikuroniltransferāzes substrāts]	Mikofenolskābe $C_{max}$ ↔ Mikofenolskābe $AUC_t$ ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama
Kortikosteroīdi  Prednizolons (viena 60 mg deva) [CYP3A4 substrāts]	Prednizolons $C_{max}$ ↑ 11% Prednizolons $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.  Pacienti ar ilgtermiņa vorikonazola un kortikosteroīdu (ieskaitot inhalējamos kortikosteroīdus, piemēram, budezonīdu un intranazālus kortikosteroīdus) terapiju ir

		rūpīgi jānovēro, vai nerodas virsnieru disfunkcija vorikonazola terapijas laikā un pēc tās pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ranitidīns (150 mg divreiz dienā) <i>[paaugstina kuņģa pH]</i>	Vorikonazols $C_{max}$ un $AUC_{\tau}$ ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Flukloksacilīns [CYP450 inducētājs]	Ir ziņots par ievērojami samazinātu vorikonazola koncentrāciju plazmā.	Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un flukloksacilīna lietošanas, jāuzrauga iespējamais vorikonazola efektivitātes zudums (piemēram, veicot terapeitisko zāļu kontroli); var būt nepieciešama vorikonazola devas palielināšana.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

##### Grūtniecība

Atbilstoši dati par vorikonazola lietošanas drošumu grūtniecēm nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Grūtniecības laikā nedrīkst lietot Voriconazole Accord, izņemot gadījumus, kad ieguvums mātei nepārprotami atsver potenciālo risku auglim.

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā vienmēr jālieto efektīva kontracepcijas metode.

##### Barošana ar krūti

Vorikonazola ekskrecija mātes pienā nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar Voriconazole Accord, mātei jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

##### Fertilitāte

Pētījumā ar dzīvniekiem žurku mātītēm un tēviņiem fertilitātes traucējumi netika konstatēti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Voriconazole Accord mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tas var radīt pārejošus un atgriezeniskus redzes traucējumus, to skaitā attēla izplūšanu, mainītu/paasinātu redzes uztveri un/vai fotofobiju. Šo simptomu gadījumā pacientam jāizvairās no tādām potenciāli riskantām darbībām kā transportlīdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Vorikonazola lietošanas drošuma profils pieaugušajiem pamatojas uz integrētu drošuma datu bāzi, kurā apkopota informācija par vairāk nekā 2000 subjektiem (ieskaitot 1603 pieaugušos, kuri novēroti

terapeitiskos pētījumos) un vēl 270 pieaugušajiem, kuri novēroti profilakses pētījumos. Tā ir heterogēna populācija, kas ietver pacientus ar ļaundabīgām asins slimībām, HIV inficētus pacientus ar barības vada kandidozi un refraktārām sēnīšinfekcijām, pacientus bez neitropēnijas, kuriem konstatēta kandidēmija vai aspergilloze, un veselus brīvprātīgos.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija redzes traucējumi, drudzis, izsitumi, vemšana, slikta dūša, caureja, galvassāpes, perifēra tūska, izmaiņas aknu funkcionālajos rādītājos, respiratorais distress un sāpes vēderā.

Blakusparādības kopumā bija viegli vai mēreni izteiktas. Analizējot drošuma datus pēc pacientu vecuma, rases un dzimuma, netika konstatētas nekādas klīniski nozīmīgas atšķirības.

#### Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Tā kā lielākā daļa pētījumu tika veikti atklāti, tad tabulā iekļautas visas blakusparādības, kurām varētu būt kāda cēloniska saistība ar terapiju un kas novērotas kopumā 1873 pieaugušajiem terapeitiskos (1603) un profilakses (270) pētījumos, un to biežuma kategorijas. Blakusparādības ir klasificētas pēc orgānu sistēmām.

Sastopamības biežums tiek apzīmēts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Vorikonazola lietošanas laikā reģistrētās nevēlamās blakusparādības:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas		sinusīts	pseudomembranozs kolīts		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)					ādas plakanšūnu vēzis (ieskaitot ĀPV <i>in situ</i> jeb Bouena slimību)*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		agranulocitoze <sup>1</sup> , pancitopēnija, trombocitopēnija <sup>2</sup> , leikopēnija, anēmija	kaulu smadzeņu nomākums, limfadenopātija, eozinofilija	diseminēta intravazāla koagulācija	
Imūnās sistēmas traucējumi			paaugstināta jutība	anafilaktoīdas reakcijas	
Endokrīnās sistēmas traucējumi			virsnieru mazspēja, hipotireoze	hipertireoze	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	perifēra tūska	hipoglikēmija, hipokaliēmija, hiponatriēmija			
Psihiskie traucējumi		depresija, halucinācijas, nemiers, bezmiegs, trauksmainība, apjukums			
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	konvulsijas, sinkope, trīce, hipertonijs <sup>3</sup> , parestēzija, miegainība, reibonis	smadzeņu tūska, encefalopātija <sup>4</sup> , ekstrapiramidālie traucējumi <sup>5</sup> , perifēra neiropātija, ataksija, hipoestēzija, disgeizija	aknu encefalopātija, <i>Guillan-Barré</i> sindroms, nistagms	
Acu bojājumi	redzes traucējumi <sup>6</sup>	hemorāģija tīklenē	redzes nerva bojājums <sup>7</sup> , redzes nerva diska tūska <sup>8</sup> , okuloģiriska krīze, diplopija, sklerīts, blefarīts	redzes nerva atrofija, radzenes apduļķojumi	
Ausu un labirinta bojājumi			hipoakūzija, reibonis, tinnīts		
Sirds funkcijas traucējumi		supraventrikulāra aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikulāra fibrillācija, ventrikulāra ekstrasistole, ventrikulāra tahikardija, pagarināts QT intervāls elektrokardiogram mā, supraventrikulāra tahikardija	<i>Torsades de pointes</i> , pilna atrioventrikulār a blokāde, Hisa kūlīša kājiņu blokāde, nodāla aritmija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija, flebīts	tromboflebīts, limfangīts		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	respirators distress <sup>9</sup>	akūts respiratorā distresa sindroms, plaušu tūska			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja, vemšana, sāpes	heilīts, dispepsija, aizcietējums, gingivīts	peritonīts, pankreatīts, mēles tūska, duodenīts,		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
	vēderā, slikta dūša		gastroenterīts, glosīts		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	dzelte, holestātiska dzelte, hepatīts <sup>10</sup>	aknu mazspēja, hepatomegālija, holecistīts, holelitiāze		
Ādas un zemādas audu bojājumi	izsitumi	eksfoliatīvs dermatīts, alopēcija, makulopapulozi izsitumi, nieze, eritēma	Stīvensa-Džonsona sindroms, fototoksicitāte, purpura, nātrene, alerģiskais dermatīts, papulozi izsitumi, makulozi izsitumi, ekzēma	toksiska epidermas nekrolīze, angioedēma, aktīniskā keratoze*, pseudoporfīrija, daudzformu eritēma, psoriāze, zāļu izraisīti izsitumi, zāļu lietošanas reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)	ādas sarkanā vilkēde*, vasaras raibumi*, pigmentācija *
Skeleta- muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi		muguras sāpes	artrīts		periosīts*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		akūta nieru mazspēja, hematūrija	nieru tubulāra nekroze, proteīnūrija, nefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis	sāpes krūškurvī, sejas tūska <sup>11</sup> , astēnija, drebuļi	reakcija ievadīšanas vietā, gripai līdzīgi simptomi		
Izmeklējumi		kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs	urīnvielas līmeņa paaugstināšanās asinīs, holesterīna līmeņa paaugstināšanās asinīs		

\*Nevēlamās blakusparādības identificētas pēcreģistrācijas periodā

<sup>1</sup> Ietver febrilo neitropēniju un neitropēniju.

<sup>2</sup> Ietver imūntrombocitopēnisku purpuru.

- <sup>3</sup> Ietver sprandas sfīvumu un tetāniju.
- <sup>4</sup> Ietver hipoksisku išēmisku encefalopātiju un metabolisko encefalopātiju.
- <sup>5</sup> Ietver akatīziju un parkinsonismu.
- <sup>6</sup> Skatīt 4.8. apakšpunktā sadaļu “Redzes traucējumi”.
- <sup>7</sup> Pēcregistrācijas periodā ir ziņots par ilgstošu optisko neirītu. Skatīt 4.4. apakšpunktu.
- <sup>8</sup> Skatīt 4.4. apakšpunktu.
- <sup>9</sup> Ietver aizdusu un aizdusu slodzes laikā.
- <sup>10</sup> Ietver zāļu izraisītus aknu bojājumus, toksisko hepatītu, hepatocelulārus bojājumus un hepatotoksicitāti.
- <sup>11</sup> Ietver periorbitālo tūsku, lūpu tūsku un mutes tūsku.

## Atsevišķu blakusparādību apraksts

### *Redzes traucējumi*

Klīniskajos pētījumos ar vorikonazola terapiju saistītie redzes traucējumi (tostarp neskaidra redze, fotofobija, hloropsija, hromatopsija, daltonisms, cianopsija, acu bojājumi, šķietami tumši oreoli, nakts aklums, oscilopsija, fotopsija, ņirbošā skotoma, samazināts redzes asums, gaismas uzplaiksnījumi, redzes lauka defekti, izgulsnējumi stiklveida ķermenī un ksantopsija) tika novēroti ļoti bieži. Šie redzes traucējumi bija pārejoši un pilnībā atgriezeniski, vairākumā gadījumu tie spontāni izzuda 60 minūšu laikā un netika novēroti ilgtermiņa klīniski nozīmīga ietekme uz redzi. Novērots, ka pēc atkārtotām vorikonazola devām traucējumi kļuva mazāk izteikti. Redzes traucējumi parasti bija viegli, to dēļ reti tika pārtraukta ārstēšanās, un tie neatstāja ilgstošas seku parādības. Redzes traucējumu iestāšanās var būt saistīta ar paaugstinātu koncentrāciju plazmā un/vai lielākām devām.

Rašanās mehānisms nav zināms, taču jādodomā, ka šo blakusparādību rašanās vieta ir tīklene. Pētījumā par vorikonazola ietekmi uz tīklenes funkciju, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, vorikonazols samazināja elektrotinogrammas (ERG) viļņu amplitūdu. ERG ir tīklenes elektropotenciālu pieraksts. ERG pārmaiņas 29 dienas ilgas terapijas laikā neprogresēja un pilnībā izzuda, beidzot lietot vorikonazolu.

Pēcregistrācijas periodā ir aprakstītas ilgstošas ar redzi saistītas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Ādas reakcijas*

Klīniskos pētījumos pacientiem, kas saņēma vorikonazolu, ļoti bieži novērotas ādas reakcijas, taču šie pacienti slimoja ar smagām pamatslimībām un vienlaikus saņēma daudzas zāles. Lielākoties izsitumi bija viegli vai mēreni izteikti. Pacientiem, ārstējoties ar vorikonazolu, attīstījās tādas smagas nevēlamas ādas reakcijas (SCAR), kā Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS) (retāk), toksiskā epidermas nekrolīze (TEN) (reti), zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (reti) vai daudzformu eritēma (reti) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Parādoties izsitumiem, pacients uzmanīgi jānovēro, un, ja izsitumi progresē, jāpārtrauc Voriconazole Accord lietošana. Saņemti ziņojumi par fotosensibilizācijas reakcijām, piemēram, vasaras raibumiem, pigmentāciju un aktīnisko keratozi, sevišķi ilgstošas terapijas gaitā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir bijuši ziņojumi par ādas plakanšūnu vēzi (ieskaitot ĀPV *in situ* jeb Bouena slimību) pacientiem, kuri Voriconazole Accord saņēma ilgstoši; rašanās mehānisms nav noteikts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu funkcionālie rādītāji*

Vorikonazola klīniskās programmas ietvaros transamināžu līmeņa paaugstināšanās >3 x ANR (ne vienmēr kā nevēlama blakusparādība) kopumā reģistrētas 18,0% (319/1768) pieaugušo un 25,8% (73/283) pediatriko pacientu, kas saņēma vorikonazolu apkopotās terapeitiskās un profilakses ārstēšanās ietvaros. Patoloģiskās novirzes aknu funkcionālajos testos var būt sakarā ar paaugstinātu koncentrāciju plazmā un/vai lielākām devām.

Vairākumā gadījumu aknu testi normalizējās vai nu turpinot terapiju bez devu pielāgošanas, vai arī pēc devu pielāgošanas, ieskaitot terapijas pārtraukšanu.

Saistībā ar vorikonazolu novērots smags toksisks aknu bojājums pacientiem ar citu iemeslu izraisītiem smagiem stāvokļiem. Tajos ietilpa dzeltes gadījumi, kā arī hepatīta un aknu mazspējas gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Profilakse*

Atklātā, salīdzinošā daudzcentru pētījumā, salīdzinot vorikonazolu ar itrakonazolu kā primārās profilakses zāles pieaugušiem un pusaudžu alogēnu *HSCT* saņēmējiem bez iepriekšēji pierādītas vai iespējamās ISI, zāļu lietošanas pilnīga pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ ir ziņota 39,3% subjektu vorikonazola grupā, salīdzinot ar 39,6% subjektu itrakonazola grupā. Terapijas laikā parādījušos aknu darbību ietekmējošo nevēlamo blakusparādību dēļ 50 subjektiem (21,4%), kuri tika ārstēti ar vorikonazolu, un 18 subjektiem (7,1%), kuri tika ārstēti ar itrakonazolu, bija pilnībā jāpārtrauc pētījuma zāļu lietošana.

#### *Pediātriskā populācija*

Vorikonazola drošums tika pētīts 288 pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem (169) un no 12 līdz <18 gadiem (119), kuri klīniskajos pētījumos saņēma vorikonazolu profilakses (183) un terapeitiskās (105) ārstēšanas ietvaros. Vorikonazola drošums tika arī pētīts vēl 158 pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem līdzietīgas zāļu lietošanas programmu ietvaros. Kopumā vorikonazola drošuma profils pediātriskajā populācijā bija līdzīgs drošuma profilam pieaugušo populācijā. Tomēr klīniskajos pētījumos pediātriskajiem pacientiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem tika novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās tendence, un par to tika ziņots kā par nevēlamu blakusparādību (transamināžu līmenis paaugstinājās 14,2% pediātrisko pacientu salīdzinājumā ar 5,3% pieaugušo). Pēcreģistrācijas pieredze vedina domāt, ka pediātriskā populācijā biežāk nekā pieaugušajiem iespējamās ādas reakcijas (īpaši eritēma). 22 pacienti jaunāki par 2 gadiem saņēma vorikonazolu līdzietīgas zāļu lietošanas programmā un tika ziņots par sekojošām blakusparādībām (kuru saistība ar vorikonazolu nevar tikt izslēgta): fotosensitivitātes reakcija (1), aritmija (1), pankreatīts (1), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (1), paaugstināti aknu enzīmi (1), izsitumi (1) un redzes nerva diska tūska (1). Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par pankreatīta gadījumiem pediātriskiem pacientiem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskos pētījumos notikuši 3 nejaušas pārdozēšanas gadījumi. Tie visi gadījušies pediātrijas praksē, kad bērni saņēmuši līdz piecām reizēm lielāku devu nekā vorikonazola ieteicamā *iv* deva. Ziņots tikai par vienu blakusparādību – 10 minūtes ilgu fotofobiju.

Antidots pret vorikonazolu nav zināms.

Vorikonazols izdalās hemodialīzes ceļā ar klīrensu 121 ml/min. Pārdozēšanas gadījumā var izmantot hemodialīzi, lai paātrinātu vorikonazola izdalīšanos no organisma.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola un tetrazola atvasinājumi,

ATĶ kods: J02A C03

## Darbības mehānisms

Vorikonazols ir triazolu grupas pretsēnīšu līdzeklis. Vorikonazola primārais darbības mehānisms ir sēnīšu citohroma P450 mediētā 14 alfa-lanosterola demetilācijas inhibīcija. Tas ir nozīmīgs sēnīšu ergosterola biosintēzes posms. 14 alfa-metilsterolu akumulācija korelē ar sekojošu ergosterola zudumu sēnīšu šūnu membrānās un, iespējams, nodrošina vorikonazola pretsēnīšu iedarbību. Vorikonazols izrādījies daudz selektīvāks pret sēnīšu citohroma P450 enzīmiem, nekā pret vairākām zīdītāju citohroma P450 enzīmu sistēmām.

## Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

10 terapijas pētījumos caurmēra un maksimālās plazmas koncentrācijas mediānie rādītāji individuāliem subjektiem bija attiecīgi 2425 ng/ml (starpkvartiles diapazons 1193 līdz 4380 ng/ml) un 3742 ng/ml (starpkvartiles diapazons 2027 līdz 6302 ng/ml). Pozitīva korelācija starp vidējo, maksimālo un minimālo plazmas vorikonazola koncentrāciju un efektivitāti terapijas pētījumos netika atrasta, un šī attiecība nav pētīta profilakses pētījumos.

Klīnisko pētījumu datu farmakokinētiskā-farmakodinamiskā analīzē tika identificēta pozitīva korelācija starp vorikonazola plazmas koncentrāciju un aknu funkcijas testu rādītājiem, un vizuāliem traucējumiem. Devu pielāgošana profilakses pētījumos nav pētīta.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

*In vitro* vorikonazolam piemita plaša spektra pretsēnīšu aktivitāte un potenciāla pretsēnīšu iedarbība pret *Candida* sugām (ieskaitot pret flukonazolu rezistentu *C. krusei*, *C. glabrata* un *C. albicans* rezistentus celmus) un fungicīda aktivitāte pret visām testētām *Aspergillus* sugām. Bez tam, vorikonazolam *in vitro* piemīt fungicīda aktivitāte pret topošām patogēnām sēnītēm, ieskaitot *Scedosporium* vai *Fusarium*, kurām ir ierobežota jutība pret eksistējošiem pretsēnīšu līdzekļiem.

Klīniski konstatēta efektivitāte definēta kā daļējs vai pilnīgs efekts pret *Aspergillus spp.*, ieskaitot *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; pret *Candida spp.*, ieskaitot *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* un *C. tropicalis* un ierobežotu skaitu *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* un *C. guilliermondii*; *Scedosporium spp.*, ieskaitot *S. apiospermum*, *S. prolificans* un *Fusarium spp.*

Citas ārstētās sēnīšinfekcijas (bieži ar daļēju vai pilnīgu efektu) aptver šādu sēnīšinfekciju atsevišķus gadījumus: *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, ieskaitot *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* un *Trichosporon spp.*, ieskaitot *T. beigelii* infekciju.

*In vitro* klīniskos izolātos novērota aktivitāte pret *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* un *Histoplasma capsulatum*, pie tam vairums ģinšu tika inhibētas pie vorikonazola koncentrācijas no 0,05 līdz 2 µg/ml.

*In vitro* aktivitāte konstatēta pret šādiem patogēniem: *Curvularia spp.* un *Sporothrix spp.*, taču tās klīniskā nozīme nav zināma.

## Robežkoncentrācijas

Pirms terapijas jāpaņem paraugi sēnīškultūrām un citiem nepieciešamiem laboratoriskiem izmeklējumiem (seroloģija, histopatoloģija), lai izolētu un identificētu ierosinātājus mikroorganismus. Terapiju var sākt pirms kļūst zināmi kultūru un pārējo laboratorisko analīžu rezultāti; bet pēc rezultātu saņemšanas terapija attiecīgi jāpielāgo.



Cilvēkiem infekciju izraisīšanā visbiežāk iesaistītās sugas ietver *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* un *C. krusei*, no kurām parasti visas pret vorikonazolu izrāda minimālās inhibīcijas koncentrāciju (MIK) mazāk kā 1 mg/L.

Tomēr *in vitro* vorikonazola aktivitāte pret *Candida* sugas sēnītēm nav viennozīmīga. Īpaši pret *C. glabrata* vorikonazola MIK ir proporcionāli augstāka attiecībā pret flukonazolu rezistentiem izolātiem, nekā pret flukonazolu jutīgiem izolātiem. Tādēļ ikviens izmēģinājums jāveic, nosakot *Candida* sugas līmeni. Ja ir iespējama pretsēnīšu jutīguma noteikšana, MIK rezultātus var interpretēt, izmantojot Eiropas Antibakteriālās uzņēmības testēšanas komitejas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)) izstrādātās robežkoncentrācijas.

#### EUCAST robežkoncentrācijas

Candida un Aspergillus sugas	Minimālās inhibīcijas koncentrācijas (MIK) robežpunkts (mg/l)	
	≤S (Jutīgs)	>R (Rezistents)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	IE	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	IE	IE
Ar sugām nesaistītas robežkoncentrācijas ar <i>Candida</i> <sup>3</sup>	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
Ar sugām nesaistītas robežkoncentrācijas <sup>6</sup>	IE	IE

<sup>1</sup> Ģintis ar MIK lielumu virs jutīgs/ daļēji jutīgs (S/I) robežpunkta ir retas vai nav ziņotas. Jebkura izolāta pretsēnīšu identifikācijas un jutīguma noteikšanas testi jāatkārto, un apstiprināta rezultāta gadījumā izolāts jānosūta uz kontroles laboratoriju. Kamēr nav pierādījumu par klīnisko atbildes reakciju apstiprinātajiem izolātiem, pašreizējā rezistences robežpunkta, tie ir jāziņo kā rezistenti. Klīniskā atbildes reakcija 76% tika sasniegta infekcijām, kuras izraisīja tālāk minētās sugas, kad MIK bija mazāka vai vienāda ar epidemioloģisko robežvērtību. Tāpēc savvaļas tipa *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* un *C. tropicalis* populācijas tiek uzskatītas par jutīgām.

<sup>2</sup> Epidemioloģiskās robežvērtības (ECOFF) šīm sugām parasti ir augstākas nekā *C. albicans*.

<sup>3</sup> Ar sugām nesaistītā robežkoncentrācija ir noteikta, galvenokārt izmantojot FK/FD datus, un tie ir neatkarīgi no konkrētas *Candida* sugas MIK izklīdes. Tās ir lietojamas tikai organismiem, kam nav specifiskās robežkoncentrācijas.

<sup>4</sup> Tehniskās nenoteiktības laukums (ATU) ir 2. Ziņojiet kā R ar šādu komentāru: “Dažās klīniskās situācijās (neinvazīvi infekcijas veidi) vorikonazolu var lietot, ja tiek nodrošināta pietiekama iedarbība”.

<sup>5</sup> ECOFF šīm sugām vispārīgi ir par vienu divkārtu atšķaidījumu augstāka nekā *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Nav noteiktas robežkoncentrācijas, kas ir ar sugām nesaistītas.

#### Klīniskie pētījumi

Šajā sadaļā veiksmīgs iznākums definēts kā pilnīgs vai daļējs efekts.

#### Aspergillus infekcijas – iedarbīgums aspergillozes pacientiem ar sliktu prognozi

Vorikonazolam *in vitro* piemīt fungicīda aktivitāte pret *Aspergillus spp.* Vorikonazola iedarbīgums un labvēlīgā ietekme uz dzīves ilgumu salīdzinājumā ar parasti izmantoto amfotericīnu B akūtas

invazīvas aspergillozes primārai terapijai pierādīta atklātā, randomizētā, vairākcetru pētījumā, kura gaitā 12 nedēļas ilgu terapiju saņēma 277 pacienti ar nomāktu imunitāti.

Vorikonazols tika ievadīts intravenozi ar piesātinošo devu 6 mg/kg ik pēc 12 stundām pirmo 24 stundu laikā, ārstēšanu turpinot ar uzturošo devu 4 mg/kg ik pēc 12 stundām vismaz 7 dienas. Vēlāk terapiju varēja turpināt ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām pa 200 mg ik pēc 12 stundām. Vidējais intravenozā vorikonazola lietošanas ilgums bija 10 dienas (robežās no 2 līdz 85 dienām). Pēc intravenozā vorikonazola lietošanas vidējais perorālā vorikonazola lietošanas ilgums bija 76 dienas (robežās no 2 līdz 232 dienām).

Apmierinošs kopējais efekts (visu sākumstāvokli konstatēto, ar aspergillozi saistīto simptomu, pazīmju, RTG/bronhoskopiskās patoloģijas pilnīga vai daļēja izzušana) novērots 53% ar vorikonazolu ārstēto pacientu, kamēr kontrolgrupā – 31% pacientu. 84 dienas izdzīvojušo skaits vorikonazola grupā bija statistiski pārliecinoši augstāks nekā kontrolgrupā, turklāt gan pēc dzīves ilguma, gan pēc laika intervāla līdz terapijas pārtraukšanai toksicitātes dēļ vorikonazola terapijai kā klīniski, tā statistiski bija labāki rezultāti.

Šis pētījums apstiprina rezultātus, kas iegūti agrāk veiktā prospektīvā pētījumā, kurā novērots pozitīvs iznākums pacientiem ar sliktas prognozes riska faktoriem, to skaitā ar transplantāta reakciju pret saimnieku (*graft versus host disease*) un, jo īpaši, ar cerebrālu infekciju (kas parasti saistīta ar gandrīz 100% mirstību).

Pētījumos novēroti pacienti pēc kaulu smadzeņu vai iekšējo orgānu transplantācijas, kā arī ļaundabīgu asins slimību, vēža un AIDS slimnieki ar cerebrālas, sinusālas, pulmonālas un diseminētas aspergillozes formām.

#### Kandidēmija pacientiem bez neitropēnijas

Atklātā salīdzinošā pētījumā tika novērota vorikonazola efektivitāte kandidēmijas primārā terapijā salīdzinājumā ar režīmu, kur pēc amfotericīna B lietoja flukonazolu. Pētījumā tika iekļauti trīs simti septiņdesmit pacienti bez neitropēnijas (vecumā virs 12 gadiem) ar dokumentētu kandidēmiju, no tiem 248 tika ārstēti ar vorikonazolu. Deviņiem subjektiem vorikonazola grupā un 5 amfotericīna B, kam sekoja flukonazols, grupā tika pierādīta arī mikoloģiska dziļo audu infekcija. Pacienti ar nieru mazspēju no pētījuma tika izslēgti. Ārstēšanas ilguma mediāna abās grupās bija 15 dienas. Primārajās analīzēs, veiksmīga atbildes reakcija pēc Datu Izvērtēšanas Komitejas (*Data Review Committee (DRC)*) novērtējuma tika noteikta kā izārstēšanās/uzlabošanās visām klīniskajām infekcijas pazīmēm un simptomiem, ar *Candida* iznīdēšanu asinīs un dziļo audu infekcijas skartajās vietās 12 nedēļas pēc terapijas beigām. Pacienti, kuriem netika veikts novērtējums 12 nedēļās pēc terapijas beigām, tika uzskatīti kā nesekmīgi. Šajā analīzē veiksmīga atbildes reakcija tika sasniegta 41% pacientu abās terapijas grupās.

Sekundārajā analīzē, kas tika vērtēta pēc *DRC* novērtējuma pēdējā izvērtējamā laika punktā (terapijas beigās, vai 2, vai 6 vai 12 nedēļas pēc terapijas beigām) vorikonazola un režīmā, kur pēc amfotericīna B seko flukonazols, veiksmīgas atbildes reakcijas rādītāji bija attiecīgi 65% un 71%.

Pētnieku novērtējumā veiksmīgais iznākums katrā no šiem laika punktiem attēlots sekojošā tabulā.

<b>Laika punkts</b>	<b>Vorikonazols (N=248)</b>	<b>amfotericīns B → flukonazols (N=122)</b>
<b>Terapijas beigās</b>	178 (72%)	88 (72%)
2 nedēļas pēc terapijas beigām	125 (50%)	62 (51%)
6 nedēļas pēc terapijas beigām	104 (42%)	55 (45%)
12 nedēļas pēc	104 (42%)	51 (42%)

terapijas beigām		
---------------------	--	--

### Smagas refraktāras *Candida* infekcijas

Pētījumā ar 55 pacientiem, kuriem bija smagas refraktāras sistēmiskas *Candida* infekcijas (to skaitā kandidēmija, diseminēta un cita veida invazīva kandidoze), kas līdz tam nepadevās terapijai ar flukonazolu, pozitīva atbildes reakcija uz ārstēšanu bija 24 pacientiem (15 gadījumos pilnīga un 9 – daļēja atbildes reakcija). Flukonazola rezistentu *ne-albicans* štammu gadījumā pozitīvs iznākums bija 3 no 3 *C. krusei* (pilnīga atbilde uz terapiju) un 6 no 8 *C. glabrata* gadījumiem (5 pilnīga, 1 gadījumā daļēja atbildes reakcija uz terapiju). Klīniskās efektivitātes datus pa daļai apstiprina mikrobioloģiskās jutības dati.

### *Scedosporium* un *Fusarium* infekcijas

Vorikonazolam konstatēts iedarbīgums pret sekojošiem retiem sēnīšu patogēniem.

#### *Scedosporium spp.*

Veiksmīga atbildes reakcija uz vorikonazola terapiju iegūta 16 no 28 pacientiem ar *S. apiospermum* (6 gadījumos pilnīga, 10 – daļēja atbildes reakcija) un 2 no 7 pacientiem ar *S. prolificans* infekciju (abos gadījumos daļēja atbildes reakcija). Bez tam veiksmīga atbildes reakcija novērota 1 no 3 pacientiem, kuriem bija vairāki infekcijas ierosinātāji, to skaitā *Scedosporium spp.*

#### *Fusarium spp.*

Sekmīgi ar vorikonazolu ārstēti septiņi no 17 pacientiem (3 ar pilnīgu un 4 ar daļēju atbildes reakciju). No šiem 7 pacientiem 3 bija acu, 1 – sinusu un 3 – diseminēta infekcija. Citiem četriem pacientiem ar fuzariozi bija vairāku mikroorganismu ierosināta infekcija; 2 no viņiem bija veiksmīgs iznākums.

Lielākā daļa pacientu ar šeit minētām retajām infekcijām, kuri saņēma vorikonazola terapiju, vai nu nepanesa, vai bija rezistenti pret iepriekš veikto antimikotisko terapiju.

### Invazīvu sēnīšu infekciju primārā profilakse – efektivitāte *HSCT* saņēmējiem bez iepriekš pierādītas vai iespējamās ISI

Vorikonazols tika salīdzināts ar itrakonazolu kā primārās profilakses zāles atvērtā, salīdzinošā daudzcentru pētījumā pieaugušiem un pusaudžu alogēnu *HSCT* saņēmējiem bez iepriekš pierādītas vai iespējamās ISI. Par veiksmīgu iznākumu noteica spēju turpināt pētījuma zāļu lietošanu profilaksei 100 dienas pēc *HSCT* (bez pārtraukuma, kas ilgst >14 dienas) un izdzīvošanu 180 dienas pēc *HSCT* bez pierādītas vai iespējamās ISI. Modificētā ārstēšanai paredzētās populācijas grupā (*modified-intent-to-treat – MITT*) iekļāva 465 alogēnu *HSCT* saņēmējus, no kuriem 45% bija akūta mieloleikoze (AML). 58% pacientu no visiem ievēroja mieloablātīvas terapijas shēmas. Profilakse ar pētījuma zālēm tika uzsākta uzreiz pēc *HSCT*: 224 pacienti saņēma vorikonazolu un 241 pacients saņēma itrakonazolu. *MITT* grupā mediānais pētījuma zāļu lietošanas ilgums profilaksei bija 96 dienas vorikonazolam un 68 dienas itrakonazolam.

Veiksmīga iznākuma rādītāji un citi sekundārie galauztādījumi ir uzskaitīti tabulā.

Pētījuma gala rādītāji	Vorikonazols N=224	Itrakonazols N=241	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)	P vērtība
Veiksmīgs iznākums 180. dienā*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4 (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Veiksmīgs iznākums 100. dienā	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**

Pētījuma zāles lietotas profilaksei vismaz 100 dienas	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6 (5,6%; 23,5%)	0,0015
Izdzīvojušie līdz 180. dienai	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība līdz 180. dienai	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība līdz 100. dienai	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8 (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība pētījuma zāļu lietošanas laikā	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6; 0,2%)	0,0813

\* Primārais pētījuma galauzstādījums

\*\* Attiecību atšķirība, 95% TI un p vērtības, kas iegūtas pēc pielāgošanas randomizācijai.

Pēc zāļu ievadīšanas attīstījušās ISI rādītājs līdz 180. dienai un primārais pētījuma galauzstādījums, kas ir veiksmīgs iznākums 180. dienā pacientiem ar AML un attiecīgi mieloablātīvas terapijas shēmām, ir uzskaitīti tabulā.

## AML

Pētījuma galauzstādījums	Vorikonazols (N=98)	Itrakonazols (N=109)	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)
Pēc zāļu ievadīšanas attīstījušies ISI – 180. diena	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%)**
Veiksmīgs iznākums 180. dienā*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

\* Primārais pētījuma galauzstādījums

\*\* Izmantojot 5% robežu, neparādās mazāka efektivitāte.

\*\*\* Attiecību atšķirība, 95% TI, kas iegūta pēc pielāgošanas randomizācijai.

## Mieloablātīvas terapijas shēmas

Pētījuma galauzstādījums	Vorikonazols (N=125)	Itrakonazols (N=143)	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)
Pēc zāļu ievadīšanas attīstījušies ISI – 180. diena	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5 (-3,7%; 2,7%)**
Veiksmīgs iznākums 180. dienā*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)***

\* Primārais pētījuma galauzstādījums

\*\* Izmantojot 5% robežu, neparādās mazāka efektivitāte.

\*\*\* Attiecību atšķirība, 95% TI, kas iegūta pēc pielāgošanas randomizācijai.

## Sekundārā ISI profilakse – efektivitāte HSCT saņēmējiem ar iepriekš pierādītu vai iespējamu ISI

Vorikonazols kā sekundārās profilakses līdzeklis ir izpētīts atklātā, nesalīdzinošā daudzcentru pētījumā pieaugušiem alogēna HSCT saņēmējiem ar iepriekš pierādītu vai iespējamu ISI. Primārais galauzstādījums bija pierādītas vai iespējamās ISI sastopamības biežums pirmā gada laikā pēc HSCT.

MITT grupā iekļāva 40 pacientus ar iepriekšēju ISI, no kuriem 31 – ar aspergillozi, 5 – ar kandidozi un 4 – ar citām ISI. MITT grupā pētījuma zāļu lietošanas ilguma mediāna profilaksei bija 95,5 dienas.

Pirmā gada laikā pēc HSCT pierādīta vai iespējama ISI attīstījās 7,5% (3/40) pacientu, ieskaitot vienu kandidēmijas, vienu scedosporiozes (abas kā iepriekšējās ISI recidīvs) un vienu zigomikozes gadījumu. Izdzīvojušo pacientu rādītājs 180. dienā bija 80,0% (32/40) un gadā laikā – 70,0% (28/40).

### Terapijas ilgums

Klīniskos pētījumos 705 pacienti saņēma vorikonazola terapiju ilgāk par 12 nedēļām, bet 164 no viņiem – ilgāk par 6 mēnešiem.

### Pediatriskā populācija

Piecdesmit trīs pediatrikie pacienti vecumā no 2 līdz <18 gadiem saņēma vorikonazolu divos prospektīvos, atklātos, nesalīdzinošos daudzcentru klīniskajos pētījumos. Vienā pētījumā piedalījās 31 pacients ar iespējamu, pierādītu vai varbūtēju invazīvu aspergillozi (IA), no kuriem 14 pacientiem bija pierādīta vai varbūtēja IA, un šie pacienti tika ietverti MITT efektivitātes analīzē. Otrajā pētījumā piedalījās 22 pacienti ar invazīvu kandidozi, tostarp kandidēmiju (ICC) un barības vada kandidozi (EC), kam bija nepieciešama primārā vai glābjošā terapija, un 17 no šiem pacientiem tika ietverti MITT efektivitātes analīzē. Pacientiem ar IA kopējās atbildes reakcijas vispārīgie rādītāji 6. nedēļā bija 64,3% (9/14), kopējais atbildes reakcijas rādītājs pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem bija 40% (2/5), savukārt pacientiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem – 77,8% (7/9). Pacientiem ar ICC kopējās atbildes reakcijas rādītājs terapijas beigās bija 85,7% (6/7), bet pacientiem ar EC kopējās atbildes reakcijas rādītājs terapijas beigās bija 70% (7/10). Atbildes reakcijas vispārīgie rādītāji (ICC un EC kopā) pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem bija 88,9% (8/9), savukārt pacientiem vecumā no 12 līdz <18 gadiem – 62,5% (5/8).

### Klīniskie pētījumi QTc intervāla novērtēšanai

Placebo kontrolēts, randomizēts, atsevišķu devu krustots pētījums nolūkā noskaidrot ietekmi uz QTc intervālu veseliem brīvprātīgiem veikts ar trim vorikonazola devām un vienu ketokonazola devu *per os*. Pret placebo attiecinātais maksimālais QTc pagarinājums salīdzinājumā ar sākumstāvokli pēc 800 mg, 1200 mg un 1600 mg vorikonazola bija attiecīgi 5,1 ms, 4,8 ms un 8,2 ms, bet pēc 800 mg ketokonazola – 7,0 ms. Nevienam subjektam nevienā no grupām netika konstatēts QTc pagarinājums par  $\geq 60$  ms salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Nevienam no subjektiem netika sasniegts potenciālais klīniskais sliekšnis, proti, 500 ms.

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

### Vispārējais farmakokinētiskais raksturojums

Vorikonazola farmakokinētika pētīta veseliem cilvēkiem, īpašās populācijās un slimniekiem. Pacientiem ar aspergillozes risku (tie galvenokārt bija pacienti ar limfātisko vai hemopoētisko audu ļaundabīgām neoplazmām), 14 dienas lietojot 200 mg vai 300 mg divas reizes dienā *per os*, novērotie farmakokinētiskie raksturlielumi, proti, straujas un pastāvīgas absorbcijas, akumulācijas un nelineārās farmakokinētikas rādītāji saskaņēja ar veseliem cilvēkiem konstatētiem lielumiem.

Vorikonazola farmakokinētika ir nelineāra tā metabolisma piesātināšanās dēļ. Devu paaugstinot, iedarbības pieaugums pārsniedz proporcionāla pieauguma lielumu. Noskaidrots, ka, perorālo devu paaugstinot no 200 mg divas reizes dienā līdz 300 mg divas reizes dienā, iedarbība (AUC $\tau$ ) pieaug 2,5 reizes. 200 mg perorālā uzturošā deva (vai 100 mg pacientiem ar svaru, mazāku par 40 kg) nodrošināja vorikonazola iedarbību, kas atbilst intravenozai devai 3 mg/kg. 300 mg perorālā uzturošā deva (vai 150 mg pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg) nodrošināja vorikonazola iedarbību, kas atbilst intravenozai devai 4 mg/kg. Izmantojot ieteicamo *iv* vai perorālo piesātinājuma devu režīmu, līdzsvara koncentrācijai tuva koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24 stundu laikā. Ja

neizmanto piesātinājuma devu, bet divas reizes dienā ievada multiplas devas, akumulācija un vorikonazola līdzsvara koncentrācija plazmā lielākai daļai pacientu tiek sasniegts 6. dienā.

### Uzsūkšanās

Vorikonazols, ievadīts *per os*, strauji un gandrīz pilnībā uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ ) sasniedzot 1–2 stundas pēc devas uzņemšanas. Perorāli ievadītā vorikonazola absolūtā biopieejamība ir 96%. Ja multiplas vorikonazola devas tiek uzņemtas kopā ar treknu uzturu, tad  $C_{max}$  samazinās par 34% un  $AUC_{\tau}$  – par 24%. Kuņģa pH maiņa neietekmē vorikonazola uzsūkšanos.

### Izkliede

Līdzsvara koncentrācijā vorikonazola izklijes tilpums ir 4,6 l/kg, kas norāda uz ekstensīvu izplatīšanos audos. 58% saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Paralēli veiktas programmas ietvaros astoņiem pacientiem tika paņemti cerebrospīnālā šķidrums paraugi, un tajos visiem šiem pacientiem bija nosakāms vorikonazola saturs.

### Biotransformācija

*In vitro* pētījumi liecina, ka vorikonazolu metabolizē aknu citohroma P450 izoenzīmi CYP2C19, CYP2C9 un CYP3A4.

Vorikonazola farmakokinētikai piemīt izteiktas individuālas atšķirības.

*In vivo* pētījumi liecina, ka CYP2C19 ir ievērojama loma vorikonazola metabolismā. Šim enzīmam piemīt ģenētisks polimorfisms. Tā, 15-20% Āzijas tautību cilvēkiem sagaidāma vāja metabolizēšanās. No baltai vai melnai rasei piederīgiem vāji metabolizētāji varētu būt 3–5%. Pētījumos ar veselīgiem baltās rases un japāņu izcelsmes indivīdiem konstatēts, ka cilvēki ar vāju spēju metabolizēt vorikonazolu pakļauti caurmērā četras reizes lielākai iedarbībai ( $AUC_{\tau}$ ) nekā viņu tautieši homozigoti, kuri metabolizē intensīvi. Cilvēkiem, kuriem ir heterozigoti pārmantots ekstensīvs metabolisms, vorikonazola iedarbība vidēji ir 2 reizes lielāka nekā viņu homozigotiem ekstensīvi metabolizējošiem līdziniekiem.

Vorikonazola galvenais metabolīts ir N-oksīds, kas veido 72% no iezīmētiem, plazmā cirkulējošiem metabolītiem. Tam piemīt niecīga antimikotiska aktivitāte, kam vorikonazola iedarbībā nav nozīmes.

### Eliminācija

Vorikonazols tiek eliminēts ar aknu metabolisma starpniecību, nepārveidotā formā ar urīnu izdalās mazāk par 2%.

Ja izmanto iezīmētu vorikonazolu, pēc atkārtotām *iv* devām urīnā konstatē ap 80% radioaktivitātes un pēc atkārtotām perorālām devām – ap 83%. Lielākā daļa kopējās radioaktivitātes (>94%) kā pēc perorālām, tā *iv* devām tiek izvadīta pirmo 96 stundu laikā.

Vorikonazola terminālais eliminācijas pusperiods ir atkarīgs no devas, 200 mg devai (*per os*) tas ir aptuveni 6 stundas. Nelineārās farmakokinētikas dēļ terminālās eliminācijas pusperiodu nevar izmantot, lai prognozētu vorikonazola akumulāciju vai elimināciju.

### Farmakokinētika atsevišķās pacientu grupās

#### *Dzimums*

Pēc multiplu perorālu devu pētījuma datiem, jaunām veselām sievietēm  $C_{max}$  bija par 83% un  $AUC_{\tau}$  – par 113% lielāks nekā veselīgiem jauniem vīriešiem (18–45 gadu vecumā). Tajā pašā pētījumā, salīdzinot veselus gadus vecākus vīriešus un sievietes ( $\geq 65$  gadi), netika novērotas nozīmīgas  $C_{max}$  un  $AUC_{\tau}$  atšķirības.

Šajā klīniskajā pētījumā devas atkarībā no pacientu dzimuma netika pielāgotas. Vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem novērots līdzīgs lietošanas drošuma profils un koncentrācijas plazmā. Tādēļ devu pielāgošana dzimumam nav nepieciešama.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Multiplu perorālu devu pētījumā  $C_{max}$  un  $AUC_{\tau}$  veselīgiem gados vecākiem ( $\geq 65$  gadi) vīriešiem bija attiecīgi par 61% un 86% lielāks nekā jauniem (18–45 gadus veciem) veselīgiem vīriešiem. Nozīmīgas  $C_{max}$  un  $AUC_{\tau}$  atšķirības starp veselām gados vecākām ( $\geq 65$  gadi) sievietēm un jaunām (18–45 gadus vecām) veselām sievietēm netika novērotas.

Šajā klīniskajā pētījumā devas atkarībā no pacientu dzimuma netika pielāgotas. Novērota sakarība starp koncentrācijām plazmā un vecumu. Jauniem un gados vecākiem pacientiem bija līdzīgs vorikonazola drošuma profils, tādēļ gados vecākiem cilvēkiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Ieteicamās devas bērniem un pusaudžiem ir balstītas uz populācijas farmakokinētisko datu analīzi, kas apkopota no 112 pediātriskiem pacientiem ar nomāktu imunitāti vecumā no 2 līdz <12 gadiem un 26 pusaudžiem ar nomāktu imunitāti vecumā no 12 līdz <17 gadiem. 3 pediātriskos farmakokinētikas pētījumos tika izvērtēta atkārtotu intravenozu devu ievadīšana pa 3, 4, 6, 7 un 8 mg/kg divas reizes dienā un atkārtotu iekšķīgu devu (izmantojot pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai) lietošana pa 4 mg/kg, 6 mg/kg un 200 mg divas reizes dienā. Vienā farmakokinētikas pētījumā pusaudžiem tika izvērtēta intravenozas piesātinājuma devas lietošana pa 6 mg/kg divas reizes dienā 1. dienā, kam sekoja intravenoza 4 mg/kg devas ievadīšana divas reizes dienā un perorāla tablešu lietošana pa 300 mg divas reizes dienā. Lielākas atšķirības grupas ietvaros tika novērotas pediātriskiem pacientiem salīdzinājumā ar pieaugušajiem.

Farmakokinētisko datu salīdzinājums pediātriskā un pieaugušo populācijā liecina, ka prognozētā kopējā iedarbība ( $AUC_{\tau}$ ) bērniem pēc intravenozas piesātinājuma devas 9 mg/kg ievadīšanas bija līdzīga kā intravenozas piesātinājuma devas 6 mg/kg ievadīšanas pieaugušajiem. Prognozētā kopējā iedarbība bērniem pēc intravenozas balstdevas ievadīšanas pa 4 un 8 mg/kg divas reizes dienā bija līdzīga kā pēc i.v. zāļu ievadīšanas pieaugušiem attiecīgi pa 3 un 4 mg/kg divas reizes dienā. Prognozētā kopējā iedarbība bērniem pēc iekšķīgas balstdevas lietošanas pa 9 mg/kg (maksimāli 350 mg) divas reizes dienā bija līdzīga kā pieaugušajiem pēc 200 mg iekšķīgas devas lietošanas divas reizes dienā. Intravenozi ievadīta deva 8 mg/kg nodrošinās aptuveni 2 reizes lielāku vorikonazola iedarbību nekā iekšķīgi lietota 9 mg/kg deva.

Augstāka intravenozā balstdeva pediātriskiem pacientiem, salīdzinājumā ar pieaugušajiem, atspoguļo augstāku eliminācijas kapacitāti pediātriskiem pacientiem, kas ir saistīta ar lielāku aknu masas un ķermeņa masas attiecību. Lietojot iekšķīgi, biopieejamība bērniem tomēr var būt ierobežota malabsorbcijas un vecumam ļoti maza ķermeņa svara dēļ. Šajā gadījumā ieteicams vorikonazolu lietot intravenozi.

Vorikonazola iedarbība vairumam pacientu pusaudžu vecumā bija salīdzināma ar iedarbību tiem pieaugušajiem, kuri saņēma tādas pašas devas. Tomēr vājāka vorikonazola iedarbība tika novērota dažiem gados jaunākiem pusaudžiem ar mazu ķermeņa masu, salīdzinot ar pieaugušajiem. Iespējams, ka šiem pacientiem vorikonazols metabolizējas līdzīgāk bērniem nekā pieaugušajiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, 12 līdz 14 gadus veciem pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg, jālieto bērnu devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Atsevišķas perorālas (200 mg) devas pētījumā, kas aptvēra pacientus ar normālu nieru darbību un pacientus ar nieru darbības traucējumiem no vieglas (kreatinīna klīrenss 41–60 ml/min) līdz smagai pakāpei (kreatinīna klīrenss <20 ml/min), nieru darbības traucējumi būtiski neietekmēja vorikonazola

farmakokinētiku. Pacientiem ar dažādām nieru darbības traucējumu pakāpēm vorikonazola saistīšanās ar olbaltumvielām bija līdzīga (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pēc vienas atsevišķas devas (200 mg) *per os* pacientiem ar vieglas vai vidēji smagas pakāpes aknu cirozi (A un B klase pēc *Child-Pugh*) AUC<sub>τ</sub> bija par 233% lielāks nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Aknu darbības traucējumi neietekmēja vorikonazola saistīšanos ar proteīniem.

Multiplu perorālu devu pētījumā pacientiem ar vidēji smagu aknu cirozi (B klase pēc *Child-Pugh*), kuriem balstdeva bija 100 mg divas reizes dienā, AUC<sub>τ</sub> bija tāds pats kā pacientiem ar normālu aknu darbību, kas balstdevā saņēma 200 mg divas reizes dienā. Par farmakokinētiku pacientiem ar smagas pakāpes aknu cirozi (C klase pēc *Child-Pugh*) nav datu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Vorikonazola atkārtotu devu toksicitātes pētījumos konstatēts, ka mērķorgāns ir aknas. Hepatotoksiskā ietekme radās pie tādas pašas iedarbības plazmā, kāda tiek sasniegta ar terapeitiskām devām cilvēkam, lietojot citus bieži lietotus antimikotiskiem līdzekļus. Žurkām, pelēm un suņiem vorikonazols izraisīja arī minimālas pārmaiņas virsnierēs. Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reprodukcijas pētījumos konstatēts, ka vorikonazols ir teratogēns žurkām un embriotoksisks trušiem sistēmiskas iedarbības apstākļos, kas atbilst iedarbībai cilvēkam, lietojot terapeitiskas devas. Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām vorikonazols pie iedarbības, kas bija mazāka par terapeitisko devu radīto iedarbību cilvēkam, pagarināja gestācijas laiku, paildzināja dzemdības, izraisīja distociju ar mātišu nobeigšanos un samazināja perinatāli izdzīvojušo mazuļu skaitu. Iespējams, ka vorikonazola efekti uz dzemdību norisi saistīti ar sugai specifiskiem mehānismiem, kas ietver estradiola līmeņa kritumu, un tie neatšķiras no efektiem, kas novērojami citiem azolgrupas antimikotiskajiem līdzekļiem. Vorikonazola lietošana neietekmēja žurku tēviņu vai mātišu auglību pie iedarbības, kas līdzīga, lietojot to cilvēkiem terapeitiskās devās.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts  
Preželatinizēta ciete  
Nātrija kroskarmeloze  
Povidons  
Magnija stearāts

#### Apvalks:

Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E171)  
Laktozes monohidrāts  
Triacetīns

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.



### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/ alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 vai 100 apvalkotām tabletēm vai vienas devas PVH /alumīnija blisteros - iepakojumos, kas satur 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 vai 100x1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/835/001-009,  
EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/835/010-018,  
EU/1/13/835/025-030

## **9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums 2013. gada 16. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. februāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, Polija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**
  - Jautājumu un atbilžu brošūra veselības aprūpes speciālistiem (VAS) par fototoksicitāti, ĀPV un aknu toksicitāti:

- informē VAS par fototoksicitātes, ĀPV un aknu toksicitātes riskiem, kas saistīti ar vorikonazola lietošanu;
  - nodrošina VAS ar rekomendācijām, lai uzraudzītu un pārvaldītu šos riskus;
  - atgādina VAS izmantot VAS kontrolapu un zāļu drošuma informācijas kartīti pacientam un skaidro, kā iegūt papildu kopijas.
- Kontrollepa par fototoksicitāti, ĀPV un aknu toksicitāti veselības aprūpes speciālistiem (VAS):
    - atgādina VAS par fototoksicitātes, ĀPV un aknu toksicitātes riskiem, kas ziņoti saistībā ar vorikonazola lietošanu;
    - nodrošina VAS ar rekomendācijām, lai uzraudzītu un pārvaldītu šos riskus;
    - atgādina VAS pārrunāt ar pacientu/aprūpētāju fototoksicitātes /ĀPV un aknu toksicitātes riskus, kā arī to, kam būtu jāpievērš uzmanība, kā un kad meklēt neatliekamo medicīnisko palīdzību;
    - atgādina VAS izsniegt pacientam zāļu drošuma informācijas kartīti.
  - Zāļu drošuma informācijas kartīte pacientiem par fototoksicitāti un ĀPV:
    - atgādina pacientiem par fototoksicitātes un ĀPV risku;
    - atgādina pacientiem, kad un kā ziņot par būtiskām fototoksicitātes un ādas vēža pazīmēm un simptomiem;
    - atgādina pacientiem rīkoties atbilstoši, lai samazinātu ādas reakciju un ĀPV risku (neuzturēties tiešos saules staros, izmantot saules aizsargkrēmus un aizsargapģērbu), un informēt VAS, ja viņi cieš no būtiskiem ādas bojājumiem.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE (blisteru iepakojumi 50 mg apvalkotām tabletēm – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tablešu iepakojumi**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes  
Voriconazole

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg vorikonazola.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

2 apvalkotās tabletes  
10 apvalkotās tabletes  
14 apvalkotās tabletes  
20 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
50 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes  
10x1 apvalkotās tabletes  
14x1 apvalkotās tabletes  
28x1 apvalkotās tabletes  
30x1 apvalkotās tabletes  
56x1 apvalkotās tabletes  
100x1 apvalkotās tabletes

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Voriconazole Accord #50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**



2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisters (blistera folija 50 mg apvalkotām tabletēm (visiem blisteru iepakojumiem))**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes  
Voriconazole

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Accord

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE (blisteru iepakojumi 200 mg apvalkotām tabletēm – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tablešu iepakojumi)**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes  
Voriconazole

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 200 mg vorikonazola.

### **3. PALĪGVIELU SATURS**

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

2 apvalkotās tabletes  
10 apvalkotās tabletes  
14 apvalkotās tabletes  
20 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
50 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes  
10x1 apvalkotās tabletes  
14x1 apvalkotās tabletes  
28x1 apvalkotās tabletes  
30x1 apvalkotās tabletes  
56x1 apvalkotās tabletes  
100x1 apvalkotās tabletes

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Voriconazole Accord #200 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisters (blistera folija 200 mg apvalkotām tabletēm (visiem blisteru iepakojumiem))**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes  
Voriconazole

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Accord

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes Voriconazole

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties, ārstu vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Voriconazole Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Voriconazole Accord lietošanas
3. Kā lietot Voriconazole Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Voriconazole Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Voriconazole Accord un kādam nolūkam tās lieto**

Voriconazole Accord satur aktīvo vielu vorikonazolu. Voriconazole Accord ir pretsēnīšu līdzeklis. Tas iedarbojas tādējādi, ka infekciju izraisījušās sēnītes tiek iznīcinātas vai to augšana tiek pārtraukta.

Tas tiek izmantots, lai ārstētu pacientus (pieaugušos un bērnus vecumā no 2 gadiem) ar:

- invazīvu aspergilozi (*Aspergillus* ģints sēnīšu izraisīta sēnīšu infekcija),
- kandidēmiju (cits sēnīšu infekcijas veids, ko ierosina *Candida* ģinšu sēnītes) pacientiem bez neitropēnijas (pacientiem, kuriem nav samazināts balto asinsķermenīšu skaits),
- nopietnām invazīvām *Candida* ģints sēnīšu izraisītām infekcijām gadījumos, kad sēnītes ir rezistentas pret flukonazolu (citu pretsēnīšu līdzekli),
- nopietnām sēnīšu infekcijām, ko izraisa *Scedosporium* vai *Fusarium* ģintis (divi citi sēnīšu veidi).

Voriconazole Accord ir paredzēts lietošanai pacientiem ar progresējošām, potenciāli dzīvībai bīstamām sēnīšu infekcijām.

Sēnīšu infekciju profilaksei paaugstināta riska grupas kaulu smadzeņu transplantāta saņēmējiem.

Šīs zāles drīkst lietot tikai ārsta uzraudzībā.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Voriconazole Accord lietošanas**

**Nelietojiet Voriconazole Accord šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija pret vorikonazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ļoti svarīgi pastāstīt ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai esat lietojuši, arī tām, kas iegādātas bez receptes, kā arī ārstniecības augu līdzekļiem.

Šīs zāles nedrīkst lietot laikā, kad ārstējaties ar Voriconazole Accord:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai),



- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai),
- cisaprīds (lieto kuņģa darbības traucējumu novēršanai),
- pimozīds (lieto garīgu slimību ārstēšanai),
- hinidīns (lieto sirds aritmijas ārstēšanai),
- ivabradīns (lieto hroniskas sirds mazspējas simptomu ārstēšanai),
- rifampicīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai),
- efavirens (lieto HIV ārstēšanai) devās 400 mg un vairāk vienu reizi dienā,
- karbamazepīns (lieto krampju novēršanai),
- fenobarbitāls (lieto izteikta bezmiega un krampju novēršanai),
- melnā rudzu grauda alkaloīdi (kā ergotamīns, dihidroergotamīns; lieto migrēnas ārstēšanai),
- sirolims (lieto pēc orgānu transplantācijas),
- ritonavīrs (lieto HIV ārstēšanai) devās 400 mg un vairāk divas reizes dienā,
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) (ārstniecības augs),
- naloksegols (lieto, lai ārstētu aizcietējumus, ko izraisa pretsāpju zāles – opioīdi (piem., morfīns, oksikodons, fentanils, tramadols, kodeīns)),
- tolvaptāns (lieto hiponatriēmijas (zemas nātrija koncentrācijas asinīs) ārstēšanai vai lai aizkavētu nieru darbības pasliktināšanos pacientiem ar policistisko nieru slimību),
- lurazidons (lieto depresijas ārstēšanai),
- venetoklakss (lieto, lai ārstētu pacientus ar hronisku limfocitāri – HLL).

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Voriconazole Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums bijusi alerģiska reakcija pret citiem azolu grupas līdzekļiem;
- Jums ir vai kādreiz bijusi aknu slimība. Ja Jums ir aknu slimība, ārsts, iespējams, parakstīs mazāku Voriconazole Accord devu. Bez tam ārsts sekos Jūsu aknu darbībai, kamēr ārstējaties ar Voriconazole Accord, izdarot asins analīzes;
- Ja Jums ir kardiomiopātija, neregulāra sirdsdarbība, palēnināta sirdsdarbība vai ja Jums ir bijušas elektrokardiogrammas (EKG) izmaiņas, kuras sauc par „garā QTc sindromu”.

Terapijas laikā Jums jāizvairās no jebkādas saules gaismas un saules iedarbības. Svarīgi aplāt saules iedarbībai pakļautos ādas rajonus un lietot saules aizsargkrēmu ar augstu saules aizsargfaktoru (sun protection factor – SPF), jo var palielināties ādas jutība pret saules UV stariem. Šī piesardzība lietošanā ir jāievēro arī bērniem.

Voriconazole Accord lietošanas laikā:

- nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas:
  - saules apdegums
  - izteikti izsitumi vai pūslīši uz ādas
  - kaulu sāpes

Ja Jums rodas augstāk aprakstītie ādas bojājumi, ārsts var nozīmēt dermatologa konsultāciju, kurš pēc konsultācijas var izlemt, ka Jums būs nepieciešama regulāra novērošana. Pastāv neliela iespēja, ka, lietojot Voriconazole Accord ilgstoši, var attīstīties ādas vēzis.

Ja Jums rodas “virsnieru mazspējas” pazīmes, kad virsnieru dziedzeri neražo pietiekamu daudzumu noteiktu steroīdo hormonu, piemēram, kortizolu, kas var izraisīt tādus simptomus kā hronisks vai ilgstošs nogurums, muskuļu vājums, ēstgribas zudums, ķermeņa masas zudums, sāpes vēderā, lūdzu, pastāstiet ārstam.

Ja Jums rodas Kušinga sindroma pazīmes, kura gadījumā organisms ražo pārāk daudz hormona kortizola, kas var izraisīt tādus simptomus kā ķermeņa masas pieaugums, tauku kupris starp pleciem, apaļa seja, tumšāka āda uz vēdera, augšstilbiem, krūtīm un rokām, plānāka āda, viegli rodas zilumi, augsts cukura līmenis asinīs, pārmērīgs apmatojums, pārmērīga svīšana, lūdzu, pastāstiet ārstam.

Jūsu ārstam jāseko Jūsu aknu un nieru darbībai, veicot asins analīzes.

## **Bērni un pusaudži**

Voriconazole Accord nedrīkst nozīmēt bērniem līdz 2 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Voriconazole Accord**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Dažas zāles, lietotas vienlaikus ar Voriconazole Accord, var ietekmēt Voriconazole Accord iedarbību vai arī Voriconazole Accord var mainīt šo zāļu darbību.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat sekojošas zāles, jo, ja iespējams, būtu jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas ar Voriconazole Accord:

- ritonavīrs (lieto HIV ārstēšanai) devās 100 mg divas reizes dienā,
- glasdegibs (lieto vēža ārstēšanai) – ja Jums ir jālieto abas zāles, ārsts bieži uzraudzīs Jūsu sirds ritmu.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādu no sekojošām zālēm, jo tad, ja iespējams, jāizvairās vienlaikus ārstēties ar Voriconazole Accord vai jāapsver nepieciešamība pielāgot vorikonazola devu:

- rifabutīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai). Ja Jūs jau lietojat rifabutu, jākontrolē asinsķermenīšu skaits un jāveic rifabutīna izraisīto blakusparādību uzraudzība;
- fenitoīns (lieto epilepsijas ārstēšanai). Ja Jūs jau lietojat fenitoīnu, Voriconazole Accord terapijas laikā jākontrolē fenitoīna koncentrācija asinīs un Jums var tikt veikta devas pielāgošana.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādu no tālāk minētajām zālēm, jo tad var būt nepieciešama devas pielāgošana vai rūpīga novērošana nolūkā pārliecināties, ka zālēm un/ vai Voriconazole Accord saglabājas vēlams efekts:

- varfarīns un citi antikoagulanti (piem., fenprokumons, acenokumarols; lieto, lai palēninātu asins recēšanu),
- ciklosporīns (lieto pēc orgānu transplantācijas),
- takrolīms (lieto pēc orgānu transplantācijas),
- sulfonilurīnvielas atvasinājumi (piemēram, tolbutamīds, glipizīds un gliburīds) (lieto diabēta kontrolei),
- statīni (piemēram, atorvastatīns, simvastatīns) (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai),
- benzodiazepīni (piemēram, midazolāms, triazolāms) (lieto izteikta bezmiega un spriedzes novēršanai),
- omeprazols (lieto čūlu ārstēšanai gastroenteroloģijā),
- pretapaugļošanās tabletes (ja Jūs lietojat Voriconazole Accord pretapaugļošanās tablešu lietošanas laikā, Jums var parādīties tādas blakusparādības kā slikta dūša un menstruālā cikla traucējumi),
- *Vinca* alkaloīdi (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) (lieto vēža ārstēšanai),
- tirozīna kināzes inhibitori (piemēram, aksitinibs, bosutinibs, kabozantinibs, ceritinibs, kobimetinibs, dabrafenibs, dasatinibs, nilotinibs, sunitinibs, ibrutinibs, ribociklīns) (lieto vēža ārstēšanai),
- tretinoīns (lieto leikozes ārstēšanai),
- indinavīrs un citi HIV proteāžu inhibitori (lieto HIV ārstēšanai),
- nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (piemēram, efavirenzs, delavirdīns, nevirapīns) (lieto HIV ārstēšanai) (dažas efavirenza devas NEDRĪKST lietot vienlaikus ar Voriconazole Accord),
- metadons (lieto heroīna atkarības ārstēšanai),
- alfentanils un fentanils, un citi īsas darbības opiāti, tādi kā sufentanils (pretsāpju līdzekļi, ko lieto ķirurģiskās procedūrās),

- oksikodons un citi ilgstošas darbības opiāti, tādi kā hidrokodons (vidēji spēcīgu un spēcīgu sāpju ārstēšanai),
- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (piem., ibuprofēns, diklofenaks) (lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai),
- flukonazols (sēnīšu infekciju ārstēšanai),
- everolims (lieto progresējoša nieru vēža ārstēšanai un pacientiem pēc transplantācijas),
- letermovīrs (lieto citomegalovīrusa (CMV) slimības profilaksei pēc kaulu smadzeņu transplantēšanas),
- ivakaftors (lieto cistiskās fibrozes ārstēšanai),
- flukloksacilīns (antibiotika, ko lieto pret bakteriālām infekcijām).

### Grūtniecība un barošana ar krūti

Voriconazole Accord nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto droša kontracepcijas metode. Ja Voriconazole Accord lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Voriconazole Accord var izraisīt neskaidru redzi vai radīt nepatīkami saasinātu jutīgumu pret gaismu. Tādos brīžos nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet nekādas ierīces vai mehānismus. Ja rodas redzes traucējumi, sazinieties ar ārstu.

### Voriconazole Accord satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms Voriconazole Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### Voriconazole Accord satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 50 mg tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 200 mg tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## 3. Kā lietot Voriconazole Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts izvēlēsies vajadzīgo devu atkarībā no Jūsu ķermeņa svara un infekcijas veida.

Ieteicamā deva pieaugušiem (arī gados vecākiem pacientiem) ir šāda:

	Tabletes	
	Pacientiem ar 40 kg un lielāku ķermeņa masu	Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg
<b>Deva pirmajās 24 stundās</b> (piesātinošā deva)	400 mg ik pēc 12 stundām pirmajās 24 stundās	200 mg ik pēc 12 stundām pirmajās 24 stundās
<b>Pēc 24 stundām</b> (balstdeva)	200 mg divas reizes dienā	100 mg divas reizes dienā

Ārsts var palielināt dienas devu līdz 300 mg divas reizes dienā, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu.

Ārsts var izlemt samazināt devu, ja Jums ir viegla līdz vidēji smaga ciroze.

### Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ir sekojoša:

	Tabletes	
	Bērni vecumā no 2 līdz <12 gadiem un pusaudži vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg.	Pusaudži vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa masu 50 kg vai vairāk; visi pusaudži vecumā no 14 gadiem
<b>Deva pirmajās 24 stundās</b> (piesātinošā deva)	Jūsu ārstēšana tiks uzsākta ar infūzijām	400 mg ik pēc 12 stundām pirmo 24 stundu laikā
<b>Pēc 24 stundām</b> (balstdeva)	9 mg/kg divas reizes dienā (maksimālā deva ir 350 mg divas reizes dienā)	200 mg divas reizes dienā

Ārsts var palielināt vai samazināt dienas devu atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu.

- Tabletes dod tikai tādiem bērniem, kuri spēj norīt veselu tableti.

Tablete jālieto vai nu stundu pirms ēšanas, vai stundu pēc ēšanas. Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Ja Jūs vai Jūsu bērns lieto Voriconazole Accord sēnīšu infekciju profilaksei, ārsts var likt pārtraukt Voriconazole Accord lietošanu, ja Jums vai Jūsu bērnam parādās ar terapiju saistītas blakusparādības.

### Ja esat lietojis Voriconazole Accord vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā Jums parakstīts (vai kāds cits lietojis Jūsu zāles), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļu. Paņemiet līdzi kastīti ar savām Voriconazole Accord tabletēm. Jūs varat izjust patoloģisku gaismas nepanesību, ko izraisa Voriconazole Accord lietošana lielākās devās nekā rekomendēts.

### Ja esat aizmirsis lietot Voriconazole Accord

Ļoti svarīgi regulāri lietot Voriconazole Accord tabletes katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Ja Jūs aizmirstat iedzert vienu devu, iedzeriet nākamo devu kārtējā lietošanas reizē. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### Ja pārtraucat lietot Voriconazole Accord

Pierādīts, ka tad, ja visas devas lieto paredzētajā laikā, Jūsu zāles iedarbojas daudz efektīvāk. Tādēļ svarīgi Voriconazole Accord lietot pareizi – kā šajā instrukcijā iepriekš aprakstīts, ja vien Jūsu ārsts Jums nav ieteicis pārtraukt ārstēšanu.

Turpiniet lietot Voriconazole Accord tik ilgi, kamēr ārsts liek Jums beigt ārstēšanos. Nepārtrauciet ārstēšanos ātrāk, jo Jūsu infekcija var nebūt pilnībā izārstēta. Pacientiem ar novājinātu imūno sistēmu vai pacientiem ar grūti ārstējamām infekcijām var būt nepieciešama ilgstoša zāļu lietošana, lai novērstu infekcijas atkārtēšanos.

Kad pēc ārsta norādījuma ārstēšanu ar Voriconazole Accord beigsiet, Jūs nekādas pārmaiņas nesajutīsiet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja blakusparādības rodas, tās parasti ir vieglas un pārejošas. Tomēr dažas var būt nopietnas, un tad vajadzīga medicīniska palīdzība.

#### **Nopietnas blakusparādības - pārtrauciet Voriconazole Accord lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu**

- Izsitumi
- Dzelte, izmaiņas asinsanalīžu rezultātos, kas nosaka aknu funkciju
- Pankreatīts

#### **Citas blakusparādības**

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10

- Redzes traucējumi (izmaiņas redzē, tostarp neskaidra redze, izmaiņas krāsu uztverē, patoloģiska gaismas nepanesamība, daltonisms, acu bojājumi, šķietami tumši oreoli, slikta redze tumsā, nīrboņa, šķietamas dzirksteles, vizuāls starojums, samazināts redzes asums, gaismas uzplaisnījumi, daļējs ierastā redzes lauka zudums, šķietami punkti acu priekšā)
- Drudzis
- Izsitumi
- Slikta dūša, vemšana, caureja
- Galvassāpes
- Ekstremitāšu tūska
- Sāpes vēderā
- Apgrūtināta elpošana
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Bieži: var rasties retāk nekā 1 pacientam no 10

- Deguna blakusdobumu iekaisums, smaganu iekaisums, drebuļi, nespēks
- Zems dažu veidu, tostarp izteikts, sarkano (var būt saistīts ar imunitāti) un/vai balto (var būt vienlaikus ar drudzi) asins šūnu skaits, zems trombocītu (palīdz asinīm sarecēt) skaits
- Zems cukura līmenis asinīs, zems kālija līmenis asinīs, zems nātrija līmenis asinīs
- Trauksme, depresija, apjukums, satraukums, bezmiegs, halucinācijas
- Krampji, tremors vai nekontrolētas muskuļu kustības, durstošas sajūtas vai izmainījies ādas jutīgums, paaugstināts muskuļu tonuss, miegainība, reibonis
- Asiņošana acī
- Sirds ritma traucējumi, tostarp ļoti ātra sirdsdarbība, ļoti lēna sirdsdarbība, ģībonis, zems asinsspiediens, vēnu iekaisums (kas var būt saistīts ar trombu veidošanos)
- Akūta apgrūtināta elpošana, sāpes krūškurvī, sejas tūska (mutē, uz lūpām un ap acīm), šķidruma uzkrāšanās plaušās
- Aizcietējums, gremošanas traucējumi, lūpu iekaisums
- Dzelte, aknu iekaisums un aknu bojājumi
- Ādas izsitumi, kas var izraisīt nopietnus pūslīšveida izsitumus un ādas lobīšanos, kam raksturīgs līdzens, apsārtis, ar maziem saplūdušiem mezgliņiem klāts ādas laukums, ādas apsārtums
- Nieze
- Matu izkrišana
- Sāpes mugurā
- Nieru mazspēja, asinis urīnā, izmaiņas nieru funkcionālajos rādītājos

Retāk: var rasties retāk nekā 1 pacientam no 100

- Gripai līdzīgi simptomi, kuņģa-zarnu trakta kairinājums un iekaisums, kuņģa-zarnu trakta iekaisums, kas izraisa ar antibiotikām saistītu caureju, limfvadu iekaisums
- Vēderplēves iekaisums
- Palielināti limfmezgli (dažreiz sāpīgi), kaulu smadzeņu nomākums, paaugstināts eozinofīlu skaits
- Pavājināta virsnieru dziedzera darbība, pavājināta vairogdziedzera darbība
- Izmaiņas smadzeņu darbībā, Parkinsona sindromam līdzīgi simptomi, nerva bojājuma izraisīts nejutīgums, sāpes, durstošas vai dedzinošas sajūtas rokās un kājās
- Koordinācijas vai līdzsvara traucējumi
- Smadzeņu tūska
- Redzes dubultošanās, nopietni patoloģiski acs stāvokļi, ieskaitot acu un plakstiņu iekaisumu un sāpes, patoloģiskas acs kustības, redzes nerva bojājumu, kā rezultātā pasliktinās redze, rodas redzes nerva diska tūska
- Samazināta taktīlā jutība
- Izmainīta garšas sajūta
- Dzirdes traucējumi, dzīvkstēšana ausīs, reibonis
- Noteiktu iekšējo orgānu – aizkuņģa dziedzera un divpadsmitpirkstu zarnas – iekaisums, mēles pietūkums un iekaisums
- Palielinātas aknas, aknu mazspēja, žultspūšļa darbības traucējumi, žultsakmeņi
- Locītavu iekaisums, zemādas vēnu iekaisums (var būt saistīts ar asins recekļa veidošanos)
- Nieru iekaisums, olbaltumvielas urīnā, nieru bojājums
- Ļoti ātra sirdsdarbība vai izlaisti sirdspuksti, dažkārt ar nevienmērīgiem elektriskiem impulsiem
- Novirzes elektrokardiogrammā (EKG)
- Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs
- Alerģiskas ādas reakcijas (reizēm smagas), ieskaitot dzīvībai bīstamus ādas bojājumus, kas izraisa sāpīgas ādas un gļotādas čūlas un jēlumus (it īpaši mutē), ādas iekaisums, nātrene, saules radīti apdegumi vai nopietna ādas reakcija pēc atrašanās saulē vai gaismā, ādas apsārtums un kairinājums, ādas krāsas izmaiņas (uz sarkanu vai purpursarkanu), ko var izraisīt zems trombocītu skaits, ekzēma
- Reakcija zāļu ievadīšanas vietā
- Alerģiska reakcija vai pārmērīga imūnās atbildes reakcija

Reti: var rasties retāk nekā 1 pacientam no 1000

- Pastiprināta vairogdziedzera darbība
- Smadzeņu darbības pasliktināšanās, kas ir nopietna aknu slimības komplikācija
- Lielākās daļas šķiedru zudums redzes nervā, radzenes apduļķošanās, nekontrolējamas acs kustības
- Bulloza fotosensitivitāte
- Slimība, kas izpaužas kā organisma imūnsistēmas kaitējums perifērās nervu sistēmas daļai
- Sirds ritma vai sirds pārvades traucējumi (reizēm dzīvībai bīstami)
- Dzīvībai bīstama alerģiska reakcija
- Traucējumi asins recēšanas sistēmā
- Alerģiskas ādas reakcijas (reizēm smagas), ieskaitot strauju ādas, zemādas audu, gļotādas un zemgļotādas uztūkumu (tūska), niezoši vai jēli biezas, sarkanas ādas apgabali ar sudrabkrāsas plēksnēm, ādas un gļotādas kairinājums, dzīvībai bīstami ādas bojājumi, kas izraisa epidermas (ādas ārējā slāņa) atdalīšanos no zemādas slāņiem plašos ādas laukumos
- Nelieli sausi, plēkšņaini ādas apgabali, kas var būt ar asumiem un izaugumiem

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms

- Vasaras raibumi un pigmentācijas plankumi

Citas būtiskas blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms, taču par tām nekavējoties ir jāziņo ārstam

- Ādas vēzis

- Kaulam apkārtesošo audu iekaisums
- Sarkani, plēkšņaini vai apļveida ādas bojājumi, kas var būt autoimūnās slimības (sarkanās vilkēdes) simptomi

Zināms, ka Voriconazole Accord var ietekmēt aknu un nieru darbību, tādēļ ārstam jāseko Jūsu aknu un nieru stāvoklim, veicot asins analīzes. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas sāpes vēderā vai mainās izkārnījumu konsistence.

Ir bijuši ziņojumi par ādas vēža gadījumiem pacientiem, kuri Voriconazole Accord lietoja ilgstoši.

Sauļes izraisīti apdegumi vai nopietnas ādas reakcijas pēc uzturēšanās saulē vai gaismā biežāk bija sastopamas bērniem. Ja Jums vai Jūsu bērnam parādās ādas bojājumi, ārsts var nozīmēt apmeklējumu pie dermatologa, kurš pēc konsultācijas izlems, vai Jums vai Jūsu bērnam ir svarīgi viņu apmeklēt regulāri. Bērniem biežāk tika novērota arī aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.

Ja kāda no blakusparādībām nepāriet vai stipri traucē, pastāstiet par to savam ārstam.

### **Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Voriconazole Accord**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Voriconazole Accord satur**

- Aktīvā viela ir vorikonazols. Katra tablete satur 50 mg vorikonazola (Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes) vai 200 mg vorikonazola (Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, preželatinizēta ciete, nātrijs kroskarmeloze, povidons, magnija stearāts (tabletes kodolā) un hipromeloze, titāna dioksīds (E171), laktozes monohidrāts, triacetīns (tabletes apvalkā) (skatīt 2. punktu, Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes vai Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes satur laktozi un nātriju).

### **Voriconazole Accord ārējais izskats un iepakojums**

Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu 'V50' vienā pusē un gludu otru pusi.

Voriconazole Accord 200 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas apvalkotās tabletes aptuveni 15,6 mm garas un 7,8 mm platas, ar iespiestu uzrakstu 'V200' vienā pusē un gludu otru pusi..

Voriconazole Accord 50 mg apvalkotās tabletes un 200 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 un 100 tabletēm vai vienas devas blisteru iepakojumos (PVH /alumīnija), kas satur 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 vai 100x1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.