

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voriconazole Hikma 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 200 mg vorikonazola (*Voriconazolum*).

Pēc šķīduma pagatavošanas katrs šķīduma ml satur 10 mg vorikonazola. Pagatavoto šķīdumu pirms lietošanas ir nepieciešams tālāk atšķaidīt.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 217,6 mg nātrija.

Katrs flakons satur 3200 mg ciklodekstrīna

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai (Pulveris infūzijām).

Balts līdz gandrīz balts liofilizēts pulveris.

Pagatavotā šķīduma pH ir no 4,0 līdz 7,0.

Osmolalitāte:  $500 \pm 50$  mOsm/kg

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vorikonazols ir plaša spektra triazola atvasinājumu grupas pretsēnīšu līdzeklis un indicēts 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.

Vorikonazolu jālieto, galvenokārt, 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).

Maksimālais ieteicamais Vorikonazola infūzijas ātrums ir 3 mg/kg stundā 1 līdz 3 stundu laikā.

## Terapija

### *Pieaugušie*

Voriconazole Hikma 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Perorāli lietojamas vorikonazola zāļu formas ir pieejamas no citiem ražotājiem.

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 i.v. ievadīšanas uz perorālu dozēšanu, ja tas ir klīniski nepieciešams.

Sīkāka informācija par ieteicamām devām sniegta tabulā:

|                                                    | <b>Intravenozi</b>         | <b>Perorāli*</b>                                     |                                                |
|----------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                    |                            | <i>Pacientiem ar 40 kg un lielāku ķermeņa masu**</i> | <i>Pacientiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg**</i> |
| <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                      |

\*Perorālas vorikonazola zāļu formas ir pieejamas no citiem ražotājiem

\*\*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 pacients nepanes intravenozu ārstēšanu ar 4 mg/kg divreiz dienā lielu devu, samaziniet devu līdz 3 mg/kg divas reizes dienā.

Ja pacienta atbildes reakcija uz terapiju ir nepietiekama, perorāli lietoto balstdevu var palielināt līdz 300 mg divas reizes dienā. Pacientiem 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 svars ir mazāks 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>Piesātināšo 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) |

\*Perorāli lietojamas vorikonazola zāļu formas ir pieejamas no citiem ražotājiem.

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

Ir 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.

*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. Ja pacients terapiju nepanes, devu samazina ar soli 1 mg/kg.

Lietošana pediatriskiem 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 ar citām zālēm

Rifabuīnu vai fenitoīnu var lietot kopā ar vorikonazolu, ja vorikonazola intravenozi lietotu balstdevu palielina līdz 5 mg/kg divas reizes dienā, skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

Efavirenu var lietot kopā ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdevu palielina līdz 400 mg un lieto ik pēc 12 stundām un ja efavirena devu samazina par 50%, t. i., līdz 300 mg vienu reizi dienā. Kad vorikonazola lietošanu pārtrauc, 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

Pacientiem ar mērenas vai smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <50 ml/min), ievadot intravenozi, notiek palīgvielas SBECD akumulācija. Šiem pacientiem jāizvēlas vorikonazola perorālā forma, izņemot gadījumus, kad ir pamats uzskatīt, ka efekts no i.v. infūzijām pārsniegs risku. Tad vērīgi jāseko kreatinīna līmenim serumā, un, ja tas pieaug, jāapsver iespēja pāriet uz perorālu terapiju ar vorikonazolu (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.

Ievadot intravenozi, palīgvielas SBECD klīrenss hemodialīzes laikā ir 55 ml/min.

### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas vai mērenas 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 rādītāju paaugstināšanās un aknu bojājuma klīniskās pazīmes kā dzelte, tādēļ pacientiem ar smagiem aknu funkciju 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).

### Pediatriskā 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 Hikma jāšķīdina un jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu) pirms ievadīšanas i.v. infūzijas veidā. Tas nav paredzēts bolus injekcijai.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktu uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substrātu, terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoīdu, 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 sirolimu, jo vorikonazola klātbūtnē sagaidāma būtiska sirolima koncentrācijas paaugstināšanās plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Vorikonazola vienlaikus lietošana ar tolvaptānu, jo spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, 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 venetoklaksa devas titrēšanas fāzē, jo vorikonazola klātbūtnē sagaidāma būtiska venetoklaksa 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 Hikma pacientiem ar paaugstinātu jutību pret citiem azolu atvasinājumiem (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

#### Terapijas ilgums

Terapijas ilgums ar intravenozo zāļu formu nedrīkst būt ilgāks par 6 mēnešiem (skatīt 5.3. 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 līdztekus 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 veselīgiem brīvprātīgiem veikts pētījums nolūkā noskaidrot vorikonazola ietekmi uz QTc intervālu, ievadot vienu, atsevišķu devu, kas 4 reizes pārsniedz parasti lietoto devu. Nevienam no pētījuma dalībniekiem QTc intervāls nesasniedza potenciālo klīnisko sliekšņa lielumu 500 ms (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Ar infūziju saistītās reakcijas

Vorikonazola ievadīšanas laikā vēnā novērotas ar infūziju saistītas reakcijas, visbiežāk pietvīkums un slikta dūša. Atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver nepieciešamība pārtraukt terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Toksisks aknu bojājums

Klīniskos pētījumos vorikonazola lietošana izraisīja smagas hepatotoksiskas reakcijas (to skaitā klīnisku hepatītu, holestāzi un strauji progresējošu aknu mazspēju, arī letālus gadījumus). Toksiska ietekme uz aknām, galvenokārt, novērota 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 funkcija normalizējās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Aknu funkcijas uzraudzība

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar vorikonazolu, ir uzmanīgi jāuzrauga attiecībā uz toksisku aknu bojājumu. Klīniskajā uzraudzībā ir jāiekļauj aknu darbības laboratorisks izvērtējums (sevišķi ASAT un ALAT), uzsākot ārstēšanu ar vorikonazolu, un tas ir jāveic vismaz reizi nedēļā pirmā ārstēšanās mēneša laikā. Terapijas kursam ir jābūt iespējami īsākam, taču, ja, pamatojoties uz ieguvumu–risku 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 Hikma lietošana ir jāpārtrauc, ja vien pacienta ārstēšanas riska–ieguvumu medicīniskais novērtējums neattaisno zāļu lietošanas turpināšanu.

Aknu funkcijas uzraudzība ir jāveic gan bērniem, gan pieaugušajiem.

## Nopietnas dermatoloģiskas blakusparādības

- Fototoksicitāte

Bez tam Voriconazole Hikma lietošana tiek saistīta ar fototoksicitāti, tostarp tādām reakcijām kā vasaras raibumi, pigmentācija un aktīniskā keratoze, un pseidoporfiriju. Vienlaicīgi lietojot fotosensibilizējošus līdzekļus (piemēram, metotreksātu u. c.), var paaugstināties ādas reakciju/toksicitātes risks. Voriconazole Hikma terapijas laikā visiem pacientiem, ieskaitot bērnus, tiek rekomendēts izvairīties no atrašanās tiešos saules staros un izmantot tādus līdzekļus 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 Hikma lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretvēža līdzekļu lietošana, un pacients jānosūta pie dermatologa. Ja Voriconazole Hikma 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 Hikma 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, vorikonazolalietošana 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, kurus saņem azolu grupas zāles bez kortikosteroīdiem, virsnieru mazspēja ir saistīta ar tiešu azolu izraisīto 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, kurus 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

Lietojo īlgtermiņā (terapijai vai profilaksei), ilgāk nekā 180 dienas (6 mēnešus), ir jāveic rūpīgs ieguvumu un risku novērtējums, un tādēļ ārstiem būtu jāapsver nepieciešamība ierobežot Voriconazole Hikma 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 Hikma lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Transplantācijas pacientiem ziņots par neinfekciozu periostītu ar paaugstinātu fluorīdu un sārmainās fosfatāzes līmeni. Ja pacientam attīstās skeleta sāpes un radioloģiska atradne vienlaikus ar periostītu, Voriconazole Hikma lietošanas pārtraukšana jāapsver pēc vairāku specialitāšu ārstu konsīlija ieteikuma (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### 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 nieru bojājumu 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 funkcijas pavājināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Nieru funkcijas uzraudzība

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

#### Aizkuņģa dziedzera funkcijas uzraudzība

Pacientiem, īpaši bērniem, kuriem ir akūta pankreatīta riska faktori (piemēram, nesen veikta ķīmijterapija, asinsrades cilmes šūnu transplantācija [*HSTC- hematopoietic stem cell transplantation*]), ir jāveic rūpīga kontrole voriconazola terapijas laikā. Šajā klīniskajā situācijā jāapsver amilāzes un lipāzes līmeņa noteikšana serumā.

#### Pediatriskā populācija

Lietošanas drošums un efektivitāte bērniem, jaunākiem par 2 gadiem, pagaidām nav pētīts (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktus). Vorikonazols ir indicēts pediatriem pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem. Pediatrikajā populācijā biežāk tika novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu funkciju jānovēro gan bērniem, gan pieaugušajiem. Lietojot iekšķīgi, biopieejamība bērniem vecumā no 2 līdz 12 gadiem var būt ierobežota malabsorbcijas un vecumam ļoti maza ķermeņa svara dēļ. Šajā gadījumā ieteicams vorikonazolu lietot intravenozi.

- Nopietnas dermatoloģiskas blakusparādības (ieskaitot ĀPV)

Lielāks fototoksicitātes reakciju biežums ir pediatrikajā 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 periostīts), jāapsver vorikonazola lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretstāvējošu līdzekļu lietošana.

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

Ja fenitoīnu lieto līdztekus vorikonazolam, 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 un efavirensa deva jāsamazina līdz 300 mg ik pēc 24 stundām (skatīt 4.2., 4.3. un 4.5. apakšpunktus).

#### Glasdegībs (CYP3A4 substrāts)

Ir sagaidāms, ka glasdegība un vorikonazola vienlaicīga lietošana ar vorikonazolu paaugstināsliecinās 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 līdztekus vorikonazolam 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. apakšpunktus).

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

Vienlaicīga vorikonazola un everolīma nozīmēšana nav ieteicama, jo sagaidāms, ka vorikonazols ievērojami paaugstinās everolīma 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 līdztekus 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 līdztekus vorikonazolam, alfentanila izdalīšanās 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 līdztekus 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 $_{\tau}$ . Vorikonazola un flukonazola devas vai lietošanas biežuma samazināšana, kas varētu novērst šo efektu, netika noskaidrota. Tiek rekomendēta ar vorikonazolu lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība, ja vorikonazolu lieto uzreiz pēc flukonazola (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Palīgvielas

##### Nātrijs

Šīs zāles satur 217,6 mg nātrija flakons, kas ir līdzvērtīgi 10,9% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

##### Ciklodekstrīni

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai satur ciklodekstrīnus (3200 mg ciklodekstrīna katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 160 mg/ml, izšķīdinot 20 ml šķīdinātāja, skatīt 2. un 6.1 apakšpunktu), kas var ietekmēt citu zāļu aktīvo vielu īpašības (piemēram, toksicitāti). Zāļu izstrādē un drošuma novērtējumā ir ņemti vērā ciklodekstrīna drošuma aspekti.

Ciklodekstrīni tiek izvadīti caur nierēm, pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem var rasties ciklodekstrīna uzkrāšanās.

#### **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 ierosinātāji 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.

Ja pacients vorikonazolu lieto vienlaikus ar zālēm, kas pagarina QTc intervālu, jāievēro piesardzība. Ja pastāv iespēja, ka vorikonazols varētu paaugstināt plazmas koncentrāciju substancēm, kas metabolizējas ar CYP3A4 izoenzīmu starpniecību (noteikti prethistamīna līdzekļi, hinidīns, cisapriids, 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.  $AUC_t$ ,  $AUC_t$  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><br><b>[Mijiedarbības mehānisms]</b>                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Mijiedarbība</b><br><b>Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Ieteikumi par vienlaikus lietošanu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Astemizols, cisaprīds, pimoīds, hinidīns, terfenadīns un ivabradīns<br>[CYP3A4 substrāti]                                                                                                                                                                                                         | 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 (tajā skaitā, bet ne tikaifenobarbitāls, mefobarbitāls)<br>[spēcīgs CYP450 inducētājs]                                                                                                                                                          | Kaut arī pētījumi nav veikti, karbamazepīns un ilgstošas iedarbības barbiturāti var būtiski samazināt vorikonazola plazmas koncentrāciju.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Efavirenz (nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors) [CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitors un substrāts]<br><br>Efavirenz 400 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā*<br><br>Efavirenz 300 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā* | <br>Efavirenz $C_{max}$ $\uparrow$ 38%<br>Efavirenz $AUC_t$ $\uparrow$ 44%<br>Vorikonazols $C_{max}$ $\downarrow$ 61%<br>Vorikonazols $AUC_t$ $\downarrow$ 77%<br><br>Salīdzinot ar efavirenz 600 mg vienreiz dienā,<br>Efavirenz $C_{max}$ $\leftrightarrow$<br>Efavirenz $AUC_t$ $\uparrow$ 17%<br><br>Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā,<br>Vorikonazols $C_{max}$ $\uparrow$ 23%<br>Vorikonazols $AUC_t$ $\downarrow$ 7% | <br>Vorikonazola standarta devas lietošana ar efavirenz 400 mg vai augstākās devās vienreiz dienā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).<br><br>Vorikonazolu drīkst lietot vienlaikus ar efavirenz, ja vorikonazola balstdevu palielina līdz 400 mg divreiz dienā, bet efavirenza devu samazina līdz 300 mg vienreiz dienā. Pēc vorikonazola pārtraukšanas jāatsāk lietot efavirenza sākotnējo devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). |
| Ergotamīna alkaloīdi (tajā skaitā, bet ne tikaiergotamīns un dihidroergotamīns)<br>[CYP3A4 substrāts]                                                                                                                                                                                             | Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ergotamīna alkaloīdu plazmas koncentrāciju un izraisīt ergotismu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| <b>Zāles</b><br><i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>                                                                                                                                                                                                          | <b>Mijiedarbība</b><br><b>Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Ieteikumi par vienlaikus lietošanu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lurazidons<br><i>[CYP3A4 substrāts]</i>                                                                                                                                                                                                                   | Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt lurazidona koncentrāciju plazmā.                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Naloksegols<br><i>[CYP3A4 substrāts]</i>                                                                                                                                                                                                                  | Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt naloksegola koncentrāciju plazmā.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Rifabutīns<br><i>[spēcīgs CYP450 inducētājs]</i><br><br>300 mg vienreiz dienā<br><br>300 mg vienreiz dienā<br>(vienlaikus ar vorikonazolu<br>350 mg divreiz dienā)*<br><br>300 mg vienreiz dienā (vienlaikus<br>ar vorikonazolu 400 mg divreiz<br>dienā)* | Vorikonazols $C_{max}$ ↓ 69%<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↓ 78%<br><br>Salīdzinot ar vorikonazolu<br>200 mg divreiz dienā,<br>Vorikonazols $C_{max}$ ↓ 4%<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↓ 32%<br><br>Rifabutīns $C_{max}$ ↑ 195%<br>Rifabutīns $AUC_{\tau}$ ↑ 331%<br>Salīdzinot ar vorikonazolu<br>200 mg divreiz dienā,<br>Vorikonazols $C_{max}$ ↑ 104%<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↑ 87% | Jāizvairās no vorikonazola un rifabutīna 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). Rifabutīna un vorikonazola vienlaikus lietošanas gadījumā ieteicams veikt rūpīgu pilnas asinsainas kontroli un rifabutīna izraisīto blakusparādību (piemēram, uveīta) uzraudzību. |
| Rifampicīns<br>(600 mg vienreiz dienā)<br><i>[spēcīgs CYP450 inducētājs]</i>                                                                                                                                                                              | Vorikonazols $C_{max}$ ↓ 93%<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↓ 96%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ritonavīrs (proteāzes inhibitors)<br><i>[spēcīgs CYP450 inducētājs;<br/>CYP3A4 inhibitors un substrāts]</i><br><br>Augsta deva<br>(400 mg divreiz dienā)<br><br>Zema deva<br>(100 mg divreiz dienā) *                                                     | Ritonavīrs $C_{max}$ and $AUC_{\tau}$ ↔<br>Vorikonazols $C_{max}$ ↓ 66%<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↓ 82%<br><br>Ritonavīrs $C_{max}$ ↓ 25%<br>Ritonavīrs $AUC_{\tau}$ ↓ 13%<br>Vorikonazols $C_{max}$ ↓ 24%<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↓ 39%                                                                                                                                             | Vorikonazola un augstas devas ritonavīra (400 mg un augstāk divreiz dienā) vienlaikus lietošana ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).<br><br>Jāizvairās no vorikonazola un zemas devas ritonavīra (100 mg divreiz dienā) vienlaikus lietošanas, ja vien sagaidāmā ieguvuma un riska analīze neapstiprina vorikonazola lietošanas lietderību.                                                                                                                                                                           |
| Asinszāle<br><i>[CYP450 inducētājs;</i>                                                                                                                                                                                                                   | Neatkarīgā publicētā pētījumā,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Kontrindicēts</b> (skatīt 4.3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| <b>Zāles</b><br><i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>                                                                                                                                  | <b>Mijiedarbība</b><br><b>Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)</b>                                                                                                                                                                                                                          | <b>Ieteikumi par vienlaikus lietošanu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>P-gp ierosinātājs</i><br>300 mg trīsreiz dienā<br>(vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg viena deva)                                                                               | Vorikonazols AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59%                                                                                                                                                                                                                                                    | apakšpunktu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Tolvaptāns<br><i>[CYP3A substrāts]</i>                                                                                                                                            | Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt tolvaptāna koncentrāciju plazmā.                                                                                                                                                                                      | <b>Kontrindicēts</b><br>(skatīt 4.3. apakšpunktu).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Venetoklakss<br><i>[CYP3A substrāts]</i>                                                                                                                                          | 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). Stabīlas dienas devas lietošanas fāzē jāsamazina venetoklaksa deva saskaņā ar norādījumiem venetoklaksa zāļu informācijā; ieteicams rūpīgi novērot iespējamās toksicitātes pazīmes.                                                                                                                                                |
| Flukonazols<br>(200 mg vienreiz dienā)<br><i>[CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 substrāts]</i>                                                                                            | Vorikonazols C <sub>max</sub> ↑ 57%<br>Vorikonazols AUC <sub>τ</sub> ↑ 79%<br>Flukonazols C <sub>max</sub> nav noteikts.<br><br>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<br><i>[CYP2C9 substrāts un spēcīgs CYP450 inducētājs]</i><br><br>300 mg vienreiz dienā<br><br>300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā) * | Vorikonazols C <sub>max</sub> ↓ 49%<br>Vorikonazols AUC <sub>τ</sub> ↓ 69%<br><br>Fenitoīns C <sub>max</sub> ↑ 67%<br>Fenitoīns AUC <sub>τ</sub> ↑ 81%<br>Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā,<br>Vorikonazols C <sub>max</sub> ↑ 34%<br>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.<br><br>Fenitoīnu var lietot vienlaikus ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdeva tiek palielināta līdz 5 mg/kg i.v. 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). |

| <b>Zāles</b><br><i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>                                                                                                                                                                                                               | <b>Mijiedarbība</b><br><b>Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)</b>                                                                                                                                     | <b>Ieteikumi par vienlaikus lietošanu</b>                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Letermovīrs<br><i>[CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs]</i>                                                                                                                                                                                                           | Vorikonazols C <sub>max</sub> ↓ 39%<br>Vorikonazols AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44%<br>Vorikonazols C <sub>12</sub> ↓ 51%                                                                                 | Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un letermovīra lietošanas, novērot, vai netiek zaudēta vorikonazola efektivitāte.                                                                                                                |
| Flukloksacilīns [CYP450 induktors]                                                                                                                                                                                                                             | Ir ziņots par nozīmīgi samazinātu vorikonazola koncentrāciju plazmā.                                                                                                                                | Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola lietošanas ar flukloksacilīnu, jāuzrauga iespējamais vorikonazola efektivitātes zudums (piemēram, veicot zāļu terapeitisko kontroli); var būt nepieciešams palielināt vorikonazola devu. |
| Glasdegībs<br><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 (tajā skaitā, bet ne tikaiksitinibs, bosutinibs, kabozantinibs, ceritinibs, kobimetinibs, dabrafenibs, dasatinibs, nilotinibs, sunitinibs, ibrutinibs, ribociklībs)<br><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 un veikt rūpīgu klīniskā stāvokļa novērošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).                                                           |
| Antikoagulanti<br><br>Varfarīns (viena 30 mg deva, vienlaikus ar vorikonazolu 300 mg divreiz dienā)<br><i>[CYP2C9 substrāts]</i><br><br>Citi perorālie kumarīni (tajā skaitā, bet ne tikai fenprokumons, acenokumarols)<br><i>[CYP2C9 un CYP3A4 substrāts]</i> | Protrombīna laiks maksimāli palielinājās apmēram 2 reizes.<br><br>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<br><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                                                                                                                                                                                                                                                 | Neatkarīgā publicētā pētījumā midazolāma AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7 reizes                                                                                                                            | Jāapsver benzodiazepīnu devas samazināšana.                                                                                                                                                                                                        |

| Zāles<br>[Mijiedarbības mehānisms]                                                                                                                                                                                           | Mijiedarbība<br>Vidējās ģeometriskās izmaiņas<br>(%)                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ieteikumi par vienlaikus<br>lietošanu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>[CYP3A4 substrāti]</p> <p>Midazolāms (0,05 mg/kg vienreizēja i.v. deva)</p> <p>Midazolāms (7,5 mg vienreizēja iekšķīgi lietojama deva)</p> <p>Citi benzodiazepīni (tajā skaitā, bet ne tikai triazolāms, alprazolāms)</p> | <p>Neatkarīgā publicētā pētījumā midazolāma <math>C_{max}</math> ↑ 3,8 reizes midazolāma <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 10,3 reizes</p> <p>Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ar CYP3A4 starpniecību metabolizētu citu benzodiazepīnu plazmas koncentrāciju un izraisīt ilgstošu sedatīvu efektu.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Imūnsupresanti<br/>[CYP3A4 substrāts]</p> <p>Sirolims (viena 2 mg deva)</p> <p>Everolims<br/>[arī P-gp substrāts]</p>                                                                                                     | <p>Neatkarīgā publicētā pētījumā, Sirolims <math>C_{max}</math> ↑ 6,6- kārtīgi Sirolims <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11- kārtīgi</p> <p>Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt everolima koncentrāciju plazmā.</p>                                                                              | <p>Vorikonazola un sirolima vienlaikus lietošana ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p> <p>Vorikonazola un everolima vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo sagaidāms, ka vorikonazols būtiski paaugstinās everolima koncentrāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Ciklosporīns (pacienti ar stabilu nieru transplantātu, kas ilgstoši lieto ciklosporīnus)</p> <p>Takrolims<br/>(viena 0,1 mg/kg deva)</p>                                                                                  | <p>Ciklosporīns <math>C_{max}</math> ↑ 13%<br/>Ciklosporīns <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70%</p> <p>Takrolims <math>C_{max}</math> ↑ 117%<br/>Takrolims <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 221%</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</u></p> |

| Zāles<br>[Mijiedarbības mehānisms]                                                               | Mijiedarbība<br>Vidējās ģeometriskās izmaiņas<br>(%)                                                                                                                                                      | Ieteikumi par vienlaikus<br>lietošanu                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                           | <u>vorikonazola lietošanu, takrolima līmenis rūpīgi jākontrolē un jāpaaugstina deva, ja nepieciešams.</u>                                                                                                                       |
| <p>Ilgstošas darbības opiāti<br/>[CYP3A4 substrāts]</p> <p>Oksikodons<br/>(viena 10 mg deva)</p> | <p>Neatkarīgā publicētā pētījumā,<br/>Oksikodons <math>C_{\max}</math> ↑ 1,7- kārtīgi<br/>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, hidrokodons) devas samazināšana. Var būt nepieciešama bieža ar opiātiem saistīto blakusparādību kontrole.</p> |
| <p>Metadons<br/>(32-100 mg vienreiz dienā)<br/>[CYP3A4 substrāts]</p>                            | <p>R- metadons (aktīvs) <math>C_{\max}</math> ↑ 31%<br/>R- metadons (aktīvs) <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 47%<br/>S- metadons <math>C_{\max}</math> ↑ 65%<br/>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>                                                        |

| <b>Zāles</b><br><i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>                                                                                                                                | <b>Mijiedarbība</b><br><b>Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)</b>                                                                                                                                                                                                               | <b>Ieteikumi par vienlaikus lietošanu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPIL)<br><i>[CYP2C9 substrāts]</i><br><br>Ibuprofēns<br>(viena 400 mg deva)<br><br>Diklofenaks<br>(viena 50 mg deva)                       | S- Ibuprofēns $C_{max}$ ↑ 20%<br>S- Ibuprofēns $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%<br><br>Diklofenaks $C_{max}$ ↑ 114%<br>Diklofenaks $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%                                                                                                                              | Ieteicama bieža ar NSPIL saistītu blakusparādību un toksicitātes kontrole. Var būt nepieciešams samazināt NSPIL devu.                                                                                                                                                                                      |
| Omeprazols<br>(40 mg vienreiz dienā)*<br><i>[CYP2C19 inhibitors; CYP2C19 un CYP3A4 substrāts]</i>                                                                               | Omeprazols $C_{max}$ ↑ 116%<br>Omeprazols $AUC_{\tau}$ ↑ 280%<br>Vorikonazols $C_{max}$ ↑ 15%<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↑ 41%<br><br>Vorikonazols var inhibēt citus protonu sūkņa inhibitorus, kas ir CYP2C19 substrāti, var paaugstināties šo zāļu plazmas koncentrācija. | Nav nepieciešama vorikonazola devas pielāgošana.<br><br>Pacientiem, kas jau lieto omeprazolu 40 mg vai vairāk, uzsākot vorikonazola lietošanu, ieteicams omeprazola devu samazināt uz pusi.                                                                                                                |
| Perorālie kontraceptīvie līdzekļi*<br><i>[CYP3A4 substrāts; CYP2C19 inhibitors]</i><br>Noretisterons/etinilestradiols<br>(1 mg/0,035 mg vienreiz dienā)                         | Etinilestradiols $C_{max}$ ↑ 36%<br>Etinilestradiols $AUC_{\tau}$ ↑ 61%<br>Noretisterons $C_{max}$ ↑ 15%<br>Noretisterons $AUC_{\tau}$ ↑ 53%<br>Vorikonazols $C_{max}$ ↑ 14%<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↑ 46%                                                               | Papildus ar vorikonazolu saistīto blakusparādību uzraudzībai ieteicama ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem saistīto blakusparādību uzraudzība.                                                                                                                                                    |
| Īsas darbības opiāti<br><i>[CYP3A4 substrāts]</i><br><br>Alfentanils<br>(viena 20 mikrogrami/kg deva, ar vienlaikus naloksonu)<br><br>Fentanils<br>(5 mikrogrami/kg viena deva) | Neatkarīgā publicētā pētījumā, Alfentanils $AUC_{\infty}$ ↑ 6- kārtīgi<br><br>Neatkarīgā publicētā pētījumā, Fentanils $AUC_{\infty}$ ↑ 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)<br><i>[CYP3A4 substrāts]</i>                                                                                                                    | Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ar CYP3A4 starpniecību metabolizētu statīnu plazmas koncentrāciju un izraisīt rābdomiolīzi.                                                                                                                        | Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un CYP3A4 metabolizētu statīnu lietošanas, jāapsver statīnu devas samazināšana.                                                                                                                                                                          |
| Sulfonilurīnvielas atvasinājumi (tajā skaitā, bet ne tikai tolbutamīds, glipizīds, gliburīds)<br><i>[CYP2C9 substrāts]</i>                                                      | Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu plazmas koncentrāciju un izraisīt                                                                                                                                                  | Ieteicama rūpīga glikozes koncentrācijas kontrole asinīs. Jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājumu devas                                                                                                                                                                                                   |

| <b>Zāles</b><br><i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>                                                                                                                                | <b>Mijiedarbība</b><br><b>Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)</b>                                                                                                                                                                                                           | <b>Ieteikumi par vienlaikus lietošanu</b>                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                 | hipoglikēmiju.                                                                                                                                                                                                                                                            | samazināšana.                                                                                                                                              |
| Vinca alkaloīdi (tajā skaitā, bet ne tikai vinkristīns un vinblastīns)<br><i>[CYP3A4 substrāts]</i>                                                                             | Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt vinca alkaloīdu plazmas koncentrāciju un izraisīt neirotoksisku iedarbību.                                                                                                                                     | Jāapsver vinca alkaloīdu devas samazināšana.                                                                                                               |
| Citi HIV proteāzes inhibitori (tajā skaitā, bet ne tikai sahinavīrs, amprenavīrs un nelfinavīrs)*<br><i>[CYP3A4 substrāts un inhibitors]</i>                                    | 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 nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) (tajā skaitā, bet ne tikai delavirdīns, nevirapīns)*<br><i>[CYP3A4 substrāts, inhibitors vai CYP450 inducētājs]</i> | Klīniski pētījumi nav veikti. Pētījumi <i>in vitro</i> liecina, ka NNRTI var inhibēt vorikonazola metabolismu, bet vorikonazols var inhibēt NNRTI metabolismu. Konstatētā efavirenza ietekme uz vorikonazolu liek domāt, ka NNRTI var ierosināt vorikonazola metabolismu. | Nepieciešama rūpīga novērošana attiecībā uz jebkādu iespējamu zāļu toksicitāti un/vai efektivitātes trūkumu, iespējams, ka būs nepieciešams pielāgot devu. |
| Tretinoīns<br><i>[CYP3A4 substrāts]</i>                                                                                                                                         | Lai gan pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt tretinoīna koncentrāciju un palielināt nevēlamo blakusparādību risku (idiopātiska intrakraniāla hipertensija, hiperkalciēmija).                                                                                 | Vorikonazola terapijas laikā un pēc tās pārtraukšanas ir ieteicams pielāgot tretinoīna devu.                                                               |
| Cimetidīns<br>(400 mg divreiz dienā)<br><i>[nespecifisks CYP450 inhibitors un paaugstina kuņģa pH]</i>                                                                          | Vorikonazols $C_{max}$ ↑ 18%<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↑ 23%                                                                                                                                                                                                           | Devas pielāgošana nav nepieciešama.                                                                                                                        |
| Digoksīns<br>(0,25 mg vienreiz dienā)<br><i>[P-gp substrāts]</i>                                                                                                                | Digoksīns $C_{max}$ ↔<br>Digoksīns $AUC_{\tau}$ ↔                                                                                                                                                                                                                         | Devas pielāgošana nav nepieciešama                                                                                                                         |
| Indinavīrs<br>(800 mg trīsreiz dienā)<br><i>[CYP3A4 inhibitors un substrāts]</i>                                                                                                | Indinavīrs $C_{max}$ ↔<br>Indinavīrs $AUC_{\tau}$ ↔<br>Vorikonazols $C_{max}$ ↔<br>Vorikonazols $AUC_{\tau}$ ↔                                                                                                                                                            | Devas pielāgošana nav nepieciešama.                                                                                                                        |
| Makrolīdu grupas antibiotikas<br><br>Eritromicīns<br>(1 g divreiz dienā)                                                                                                        | Vorikonazols $C_{max}$ and $AUC_{\tau}$ ↔<br><br>Vorikonazols $C_{max}$ and $AUC_{\tau}$ ↔                                                                                                                                                                                | Devas pielāgošana nav nepieciešama.                                                                                                                        |

| <b>Zāles</b><br><i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>                                | <b>Mijiedarbība</b><br><b>Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)</b>                     | <b>Ieteikumi par vienlaikus lietošanu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [CYP3A4 inhibitors]<br><br>Azitromicīns<br>(500 mg vienreiz dienā)              | Vorikonazola ietekme uz eritromicīnu vai azitromicīnu nav zināma.                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mikofenolskābe (viena 1 g deva) [UDP-glikuroniltransferāzes substrāts]          | Mikofenolskābe $C_{max} \leftrightarrow$<br>Mikofenolskābe $AUC_t \leftrightarrow$  | Devas pielāgošana nav nepieciešama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Kortikosteroīdi<br><br>Prednizolons<br>(viena 60 mg deva)<br>[CYP3A4 substrāts] | Prednizolons $C_{max} \uparrow 11\%$<br>Prednizolons $AUC_{0-\infty} \uparrow 34\%$ | Devas pielāgošana nav nepieciešama.<br><br>Pacienti ar ilgtermiņa vorikonazola un kortikosteroīdu (ieskaitot inhalējamus 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<br>(150 mg divreiz dienā)<br>[paaugstina kuņģa pH]                   | Vorikonazols $C_{max}$ and $AUC_t \leftrightarrow$                                  | Devas pielāgošana nav nepieciešama.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Pietiekami dati par vorikonazola lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

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

Grūtniecības laikā nedrīkst lietot Voriconazole Hikma, izņemot gadījumus, kad sagaidāmais pozitīvais efekts mātei noteikti ir lielāks par potenciālo risku auglim.

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā noteikti jālieto efektīva kontracepcijas metode.

##### Barošana ar krūti

Vorikonazola ekskrēcija mātes pienā nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar Voriconazole Hikma, 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 Hikma ir vidēji izteikta ietekme uz 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 pavājināšanās, 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.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts 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. Tās klasificētas pēc orgānu sistēmām un sakārtotas pēc biežuma.

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 ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības uzskaitītas to smaguma pakāpes samazinājuma secībā.

##### **Vorikonazola lietošanas laikā reģistrētās nevēlamās blakusparādības**

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Ļoti bieži<br>$\geq 1/10$ | Bieži<br>$\geq 1/100$<br>līdz $< 1/10$ | Retāk<br>$\geq 1/1000$ līdz<br>$< 1/100$ | Reti<br>$\geq 1/10\,000$ līdz<br>$< 1/1000$ | Biežums nav zināms<br>(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Infekcijas un                |                           | sinusīts                               | pseudomembranozs                         |                                             |                                                             |

|                                                                            |                                   |                                                                                                   |                                                                                                                                                    |                                                                                   |  |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--|
| infestācijas                                                               |                                   |                                                                                                   | 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> , leukopēnija, anēmija | kaulu smadzeņu nomākums, limfadenopātija, eozinofīlija                                                                                             | diseminēta intravazāla koagulācija                                                |  |
| Imūnās sistēmas traucējumi                                                 |                                   |                                                                                                   | paaugstināta jutība                                                                                                                                | anafilaktoīdas reakcijas                                                          |  |
| Endokrīnās sistēmas traucējumi                                             |                                   |                                                                                                   | virsnieru mazspēja, hipotireoze                                                                                                                    | hipertireoze                                                                      |  |
| 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 pavājināšanās <sup>6</sup> | hemorāģija tīklenē                                                                                | redzes nerva bojājums <sup>7</sup> , redzes nerva diska tūska <sup>8</sup> , okulogēniska krīze, diplopija, sklerīts, blefarīts                    | redzes nerva atrofija, radzenes apduļķojumi                                       |  |
| Ausu un labirinta bojājumi                                                 |                                   |                                                                                                   | hipoakūzija, reibonis, tinnīts                                                                                                                     |                                                                                   |  |
| Sirds funkcijas traucējumi                                                 |                                   | supraventrikulāra aritmija, tahikardija, bradikardija                                             | ventrikulāra fibrilācija, ventrikulāras ekstrasistoles,                                                                                            | <i>Torsades de pointes</i> , pilna atrioventrikulārā blokāde, Hiss kauliņa kājiņu |  |

|                                                                 |                                             |                                                                                               |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                                 |                                             |                                                                                               | ventrikulāra tahikardija, pagarināts QT intervāls elektrokardiogram mā, supraventrikulāra tahikardija                           | blokāde, nodāla aritmija                                                                                                                                                                                                                      |                                                                      |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                                   |                                             | hipotensija, flebīts                                                                          | tromboflebīts, limfangīts                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | respirators distress <sup>9</sup>           | akūts respiratorā distresa sindroms, plaušu tūska                                             |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                                   | caureja, vemšana, sāpes vēderā, slikta dūša | heilīts, dispepsija, aizcietējums, gingivīts                                                  | peritonīts, pankreatīts, mēles tūska, duodenīts, gastroenterīts, glosīts                                                        |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi                   | paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji     | dzelte, holestātiska dzelte, hepatīts <sup>10</sup>                                           | aknu mazspēja, hepatomegālija, holecistīts, holelitiāze                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                                   | izsitumi                                    | eksfoliatīvs dermatīts, alopecija, makulopapulozi izsitumi, nieze, eritēma, fototoksicitāte** | Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>8</sup> , purpura, nātrene, alerģiskais dermatīts, papulozi izsitumi, makulozi izsitumi, ekzēma | toksiska epidermas nekrolīze <sup>8</sup> , zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) <sup>8</sup> , angioedēma, aktīniskā keratoze*, pseidoporfirija, multiformā eritēma, psoriāze, zāļu izraisīti izsitumi | norobežota (ādas) sarkanā vilkēde*, vasaras raibumi*, pigmentācija * |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi                  |                                             | muguras sāpes                                                                                 | Artrīts, periostīts*, **                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
| Nieru un urīnizvades                                            |                                             | akūta nieru mazspēja,                                                                         | nieru tubulāra nekroze,                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |

|                                                     |         |                                                                |                                                                                     |  |  |
|-----------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| sistēmas traucējumi                                 |         | hematūrija                                                     | 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

\*\*Biežuma kategorija ir balstīta uz novērošanas pētījumu, kurā izmantoti reālos apstākļos iegūti dati no sekundāriem datu avotiem Zviedrijā

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

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

<sup>3</sup>Ietver sprandas stīvumu un tetāniju.

<sup>4</sup>Ietver hipoksisku išēmisku encefalopātiju un metabolisko encefalopātiju.

<sup>5</sup>Ietver akatīziju un pārkinsonismu.

<sup>6</sup>Skatīt 4.8. apakšpunktā sadaļu "Redzes traucējumi".

<sup>7</sup>Pēcreģistrācijas 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 nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Redzes pavājināšanās*

Klīniskajos pētījumos ar vorikonazola terapiju saistīta redzes pavājināšanās (tostarp neskaidra redze, fotofobija, hloropsija, hromatopsija, daltonisms, cianopsija, acu bojājumi, šķietami tumši oreoli, slikta redze tumsā, oscilopsija, fotopsija, nīrbošā skotoma, samazināts redzes asums, gaismas uzplaiksnījumi, redzes lauka defekti, izgulsnējumi stiklveida ķermenī un ksantopsija) tika novēroti ļoti bieži. Šī redzes pavājināšanās bija pārejoša un pilnībā atgriezeniska, vairākumā gadījumu tā spontāni izzuda 60 minūšu laikā un netika novērota ilgtermiņa klīniski nozīmīga ietekme uz redzi. Novērots, ka pēc atkārtotām vorikonazola devām traucējumi kļuva mazāk izteikti. Redzes pavājināšanās parasti bija viegla, tās dēļ reti tika pārtraukta ārstēšanās, un tā neatstāja ilgstošas seku parādības. Redzes pavājināšanās var būt saistīta ar paaugstinātu koncentrāciju plazmā un/vai lielākām devām.

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

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

#### *Ādas reakcijas*

Klīniskos pētījumos pacientiem, kas saņēma vorikonazolu, 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 audzformu eritēma (reti) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Parādoties izsitumiem, pacients uzmanīgi jānovēro, un, ja izsitumi progresē, jāpārtrauc Vorikonazole Hikma lietošana. Saņemti ziņojumi par fotosensibilizācijas reakcijām, piemēram vasaras raibumiem, pigmentāciju un aktīnisko keratozi, jo īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

#### *Aknu funkcionālie rādītāji*

Vorikonazola klīniskās programmas ietvaros transamināžu līmeņa paaugstināšanās  $>3 \times \text{ANR}$  (ne vienmēr kā nevēlama blakusparādība) kopumā reģistrēta 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).

#### *Ar infūziju saistītās reakcijas*

Vorikonazola i.v. infūzijas laikā veselīgiem cilvēkiem novērotas tādas anafilaktoīda tipa reakcijas kā pietūkums, drudzis, svīšana, tahikardija, žņaugšanas sajūta krūtīs, dispnoja, ģībonis, slikta dūša, nieze un izsitumi. Simptomi parādījās uzreiz pēc infūzijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Profilakse*

Atklātā, salīdzinošā daudzcentru pētījumā, salīdzinot vorikonazolu ar itraconazolu 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 itraconazola 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 itraconazolu, bija pilnībā jāpārtrauc pētījuma zāļu lietošana.

#### *Pediatrikā populācija*

Vorikonazola drošums tika pētīts 288 pediatrikiem pacientiem vecumā no 2 līdz  $<12$  gadiem (169) un no 12 līdz  $<18$  gadiem (119), kuri klīniskajos pētījumos saņēma vorikonazolu profilaktiskā (183) un terapeitiskā (105) nolūkā. Vorikonazola drošums tika arī pētīts vēl 158 pediatrikiem pacientiem vecumā no 2 līdz  $<12$  gadiem līdzjutības programmu ietvaros. Kopumā vorikonazola drošuma profils pediatrikajā populācijā bija līdzīgs drošuma profilam pieaugušo populācijā. Tomēr klīniskajos pētījumos pediatrikajiem 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% pediatriko pacientu salīdzinājumā ar 5,3% pieaugušo). Pēc reģistrācijas pieredze vedina domāt, ka bērniem biežāk nekā pieaugušajiem iespējamās ādas reakcijas (īpaši eritēma). 22 pacienti jaunāki par 2 gadiem saņēma vorikonazolu lietošana līdzjutības dēļ programmā, tika ziņotas sekojošas blakusparādības (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). Pēc reģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par pankreatīta gadījumiem pediatrikiem pacientiem.

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

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/risku 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 pediatrijas praksē, kad bērni saņēmuši līdz piecām reizēm lielāku devu nekā vorikonazola ieteicamā i.v. deva. Ziņots tikai par vienu blakusparādību – 10 minūtes ilgu fotofobiju.

Antidots pret vorikonazolu nav zināms.

Vorikonazols izdalās hemodialīzes ceļā ar klīrensu 121 ml/min. Ievadot intravenozi, palīgviela SBECD hemodialīzes ceļā izvadās ar klīrensu 55 ml/min. Pārdozēšanas gadījumā var izmantot hemodialīzi, lai paātrinātu vorikonazola un SBECD izdalīšanos no organisma.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsēnīšu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, triazola 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 mediāna individuāliem subjektiem bija 2425 ng/ml (starpkvartiles diapazons 1193 līdz 4380 ng/ml) un attiecīgi 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 pilnīgs vai daļējs 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. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* un *Trichosporon spp.*, ieskaitot *T. beigellii* infekciju.

*In vitro* klīniskos izolātos novērota aktivitāte pret *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* un *Histoplasma capsulatum*, turklāt, 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 sēnīšskultūrām 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 pret-sēnīšu jutīguma noteikšana, MIK rezultātus var interpretēt, izmantojot Eiropas Antibakteriālās jutības testēšanas komitejas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)) izstrādātās robežkoncentrācijas.

#### EUCAST robežkoncentrācijas

| <b><i>Candida</i> un <i>Aspergillus</i> sugas</b> | <b>Minimālās inhibīcijas koncentrācijas (MIK) robežpunkts (mg/l)</b> |                            |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                   | <b>≤S (Jutīgs))</b>                                                  | <b>&gt;R (Rezistents))</b> |
| <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 ar MIK virs 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 izkļedes. 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> Ar sugām nesaistītā robežkoncentrācija nav noteikta.

## Klīniskie pētījumi

Šajā sadaļā veiksmīgs iznākums ir 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, vairākcietņu 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. Intravenozā vorikonazola lietošanas ilguma mediāna bija 10 dienas (robežās no 2 līdz 85 dienām). Pēc intravenozā vorikonazola lietošanas perorālā vorikonazola lietošanas ilguma mediāna bija 76 dienas (robežās no 2 līdz 232 dienām).

Labs kopējais efekts (visu sākumstāvoklī konstatēto 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. Vidējais ārstēšanas ilgums abās grupās bija 15 dienas. Primārajās analizēs, pēc Datu Izvērtēšanas Komitejas (DIK) novērtējuma, tika sasniegta 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 analizē sekmīga atbilde tika saņemta no 41% pacientu abās terapijas grupās.

Sekundārajā analizē, kas tika vērtēta pēc DIK 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 rādītāji bija attiecīgi 65% un 71%. Pētnieku novērtējumā veiksmīgais iznākums katrā no šiem laika punktiem attēlots sekojošā tabulā.

| <b>Laika punkts</b>             | <b>Vorikonazols<br/>(N=248)</b> | <b>Amfotericīns B → flukonazols<br/>(N=122)</b> |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|
| Terapijas beigas                | 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 terapijas beigām | 104 (42 %)                      | 51 (42 %)                                       |

#### 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 daļējs un 9-pilnīgs efekts). 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 atbilde uz terapiju). Klīniskās efektivitātes datus pa daļai apstiprina mikrobioloģiskās jutības dati.

#### *Scedosporium* un *Fusarium* infekcijas

Vorikonazolam konstatēts iedarbīgums pret sekojošām retām patogēnām sēnītēm

*Scedosporium spp.* Pozitīva reakcija uz vorikonazola terapiju iegūta 16 no 28 pacientiem ar *S. apiospermum* (6 gadījumos pilnīgs, 10 – daļējs efekts) un 2 no 7 pacientiem ar *S. prolificans* infekciju

(abos gadījumos daļēja reakcija). Turklāt pozitīvs efekts novērots 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 efektu). 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 iegūts labs rezultāts.

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 panākumu 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.

Panākumu rādītāji un citi sekundārie gala rādītāji ir uzskaitīti tabulā.

| Pētījuma gala rādītāji                                                 | Vorikonazols N=224 | Itrakonazols N=241 | Attiecību atšķirība un 95% ticamības | P vērtība |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------|
| Panākumi 180. dienā*                                                   | 109 (48,7%)        | 80 (33,2%)         | 16,4% (7,7%,                         | 0,0002**  |
| Panākumi 100. dienā                                                    | 121 (54,0%)        | 96 (39,8%)         | 15,4% (6,6%,                         | 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 gala rādītājs

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

Pēc zāļu ievadīšanas attīstījušās ISI rādītājs līdz 180. dienai un primārais pētījuma gala rādītājs, kas ir panākumus 180. dienā pacientiem ar AML un attiecīgi mieloablatīvas terapijas shēmām, ir uzskaitīti tabulā.

## AML

| Pētījuma gala rādītāji                              | 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%) **                              |
| Panākums 180. dienā*                                | 55 (56,1%)          | 45 (41,3%)           | 14,7% (1,7%, 27,7%)***                              |

\* Primārais pētījuma gala rādītājs

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

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

## Mieloablatīvās terapijas shēmas

| Pētījuma gala rādītāji                              | 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%) **                              |
| Panākums 180. dienā*                                | 70 (56,0%)           | 53 (37,1%)           | 20,1% (8,5%, 31,7%)***                              |

\* Primārais pētījuma gala rādītājs

\*\* 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 gala rādītājs 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 vidējais pētījuma zāļu lietošanas ilgums 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 pediatriskie 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 invazīvo aspergillozi (IA), kur 14 no šiem pacientiem bija pierādīta vai varbūtēja IA, un šie pacienti tika ietverti MITT efektivitātes analizē. Otrajā pētījumā

piešķir 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 Kopējā efekta vispārīgie rādītāji 6. nedēļā bija 64,3% (9/14), kopējā efekta 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 kopējā efekta rādītājs terapijas beigās bija 85,7% (6/7), bet pacientiem ar EC kopējā efekta rādītājs terapijas beigās bija 70% (7/10). Efekta 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 vorikonazola bija 5,1 ms, pēc 1200 mg – 4,8 ms un pēc 1600 mg – 8,2 ms, bet pēc 800 mg ketokonazola – 7,0 ms. Nevienam subjektam nevienā no grupām netika konstatēts QTc pagarinājums par – 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, atsevišķās populācijās un slimniekiem. Pacientiem ar aspergillozes risku (tie galvenokārt bija pacienti ar limfatisko 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 saskanēja 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 svaru, mazāku par 40 kg) nodrošināja vorikonazola iedarbību, kas atbilst intravenozai devai 4 mg/kg. Izmantojot ieteicamo intravenozo 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 sasniegta 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 šķidruma 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 dzeltenās rases pārstāvjiem 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 radioaktīvi 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 radioaktīvi iezīmētu vorikonazolu, pēc atkārtotām intravenozām devām urīnā konstatē ap 80% radioaktivitātes un pēc atkārtotām perorālām devām – ap 83%. Lielākā daļa kopējās radioaktivitātes (>94%) kā pēc perorālām, tā intravenozām 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 atsevišķām pacientu grupām

### *Dzimums*

Pēc multiplu perorālu devu pētījuma datiem, jaunām veselām sievietēm  $C_{\max}$  bija par 83% un AUC  $\tau$  – par 113% lielāks nekā veseliem jauniem vīriešiem (18–45 gadu vecumā). Tajā pašā pētījumā, salīdzinot veselus gados 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  $\tau$  veseliem gados vecākiem ( $\geq 65$  gadi) vīriešiem bija attiecīgi par 61% un 86% lielāks nekā jauniem (18–45 gadus veciem) veseliem 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 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 intravenozas 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 svaru, salīdzinot ar pieaugušajiem. Iespējams, ka šiem pacientiem vorikonazols metabolizējas līdzīgāk bērniem nekā pusaudžiem/pieaugušajiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, 12 līdz 14 gadus veciem pusaudžiem ar ķermeņa svaru līdz 50 kg, jālieto bērnu devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar mērenas vai smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna līmenis serumā >2,5 mg/dl) intravenozi ievadot, notiek palīgvielas SBECD akumulācija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pēc vienas atsevišķas devas (200 mg) *per os* pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes aknu cirozi (A un B klase pēc *Child-Pugh*) AUC  $\tau$  bija par 233% lielāks nekā pacientiem ar normālām aknu funkcijām. Aknu mazspēja neietekmēja vorikonazola saistīšanos ar proteīniem. Multiplu perorālu devu pētījumā mēreni izteiktas aknu cirozes (B klase pēc *Child-Pugh*) pacientiem, kuriem balstdeva bija 100 mg divas reizes dienā, AUC  $\tau$  bija tāds pats kā pacientiem ar normālām aknu funkcijām, 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. apakšpunktus).

### **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 panākta ar terapeitiskām devām cilvēkam, kas ir ar citiem antimikotiskiem līdzekļiem kopīga īpatnība. 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 mātīšu 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 azolu grupas antimikotiskajiem līdzekļiem. Vorikonazola lietošana neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu auglību pie iedarbības, kas līdzīga, lietojot to cilvēkiem terapeitiskās devās.

Ievadot intravenozi palīgvielu SBECD, preklīniskā izpētē atkārtotu devu toksiskuma pētījumos novēroti divi galvenie toksiskie efekti – urīnceļu epitēlija vakuolizācija un makrofāgu aktivācija aknās un plaušās. Tā kā JCMT (jūras cūciņu maksimizācijas tests) bija pozitīvs, parakstot vorikonazola intravenozo formu, jāņem vērā, ka tai piemīt hipersensibilizācijas potenciāls. Genotoksiskuma un reprodukcijas standartpētījumos ar palīgvielu SBECD īpašs risks cilvēkam netika atklāts. Kancerogenitātes pētījumi ar SBECD nav veikti. Konstatēts, ka SBECD esošais piemaisījums ir alkilējošs mutagēns aģents, kam pierādīts kancerogēns efekts grauzējiem. Piemaisījums jāuzskata par vielu ar kancerogēnu potenciālu cilvēkam. Ņemot vērā šos datus, ārstēšanās ar vorikonazola intravenozo formu nedrīkst ilgt vairāk par 6 mēnešiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Sulfobutilētera bēta-ciklodekstrīna nātrija sāls (SBECD).

### **6.2. Nesaderība**

Voriconazole Hikma nedrīkst ievadīt vienā infūzijā vai pa vienu kanili ar citiem intravenoziem preparātiem. Maiss jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka infūzija ir pabeigta. Kad Voriconazole Hikma infūzija ir pabeigta, sistēmu var izmantot citu intravenozo produktu ievadīšanai.

Asins preparāti un koncentrēti elektrolītu šķīdumi īslaicīgām infūzijām:

Tādi elektrolītu traucējumi, kā hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija jākorrigē pirms vorikonazola terapijas uzsākšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus). Voriconazole Hikma nedrīkst ievadīt vienlaikus ar asins preparātiem vai koncentrētu elektrolītu šķīdumu īslaicīgām infūzijām, pat ja infūzijām tiek izmantotas atsevišķas sistēmas.

Parenterālās barošanas šķīdumi (PBŠ):

Parenterālās barošanas šķīdumu ievadīšana nav jāpārtrauc pēc Voriconazole Hikma parakstīšanas, tikai to ievadīšanai jāizmanto cita sistēma. Ja infūzija tiek veikta pa daudzlūmenu katetru, PBŠ ievadīšanai jāizmanto cita ievades vieta nekā Voriconazole Hikma. Voriconazole Hikma nedrīkst atšķaidīt ar 4,2% nātrija hidroģēnkarbonāta šķīdumu. Nesaderība ar citām koncentrācijām nav zināma.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

Pēc pagatavošanas:

Pagatavotam infūziju šķīdumam ir pierādīta 36 stundu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 2 - 8 °C temperatūrā.

Pēc atšķaidīšanas:

Atšķaidītam infūziju šķīdumam ir pierādīta 36 stundu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 2 - 8 °C temperatūrā, pēc kā seko 3 stundas istabas temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties pēc pagatavošanas. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laikam nevajadzētu būt ilgākam kā 24 stundas 2–8 °C temperatūrā (ledusskapī), ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

#### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

30 ml caurspīdīgs I klases stikla flakons, kas ir aizvākots ar hlorbutilgumijas aizbāzni un aizzīmogots ar atlokāmu alumīnija vāciņu ar sarkanu matētas plastmasas pogu virspusē. Iepakojumā ir 1 vai 5 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lai pagatavotu dzidru koncentrātu ar vorikonazola koncentrāciju 10 mg/ml un ekstragējamo tilpumu 20 ml, pulveri jāizšķīdina 19 ml ūdens injekcijām vai 19 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām. Lai nodrošinātu precīzu (19,0 ml) ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma pievienošanu, ir ieteicams lietot standarta 20 ml (neautomātisko) šļirci,

Pēc izšķīdināšanas 19,0 mililitros ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma, iegūst dzidru šķīdumu.

Šīs zāles ir paredzētas vienreizējai lietošanai un neizlietotās zāles ir jāiznīcina, un drīkst lietot tikai šķīdumus, kas nesatur daļiņas.

Lai veiktu ievadīšanu, nepieciešamo pagatavotā koncentrāta tilpumu pievieno ieteiktajam saderīgajam infūziju šķīdumam (kā norādīts zemāk), iegūstot vorikonazola šķīdumu ar gala koncentrāciju 0,5-5 mg/ml.

#### *Nepieciešamais Voriconazole Hikma koncentrāta 10 mg/ml daudzums*

| Ķermeņa masa (kg) | Voriconazole Hikma koncentrāta (10 mg/ml) tilpums, kas nepieciešams: |                                |                                |                                |                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                   | 3 mg/kg devai (flakonu skaits)                                       | 4 mg/kg devai (flakonu skaits) | 6 mg/kg devai (flakonu skaits) | 8 mg/kg devai (flakonu skaits) | 9 mg/kg devai (flakonu skaits) |
| 10                | -                                                                    | 4,0 ml (1)                     | -                              | 8,0 ml (1)                     | 9,0 ml (1)                     |
| 15                | -                                                                    | 6,0 ml (1)                     | -                              | 12,0 ml (1)                    | 13,5 ml (1)                    |
| 20                | -                                                                    | 8,0 ml (1)                     | -                              | 16,0 ml (1)                    | 18,0 ml (1)                    |
| 25                | -                                                                    | 10,0 ml (1)                    | -                              | 20,0 ml (1)                    | 22,5 ml (2)                    |
| 30                | 9,0 ml (1)                                                           | 12,0 ml (1)                    | 18,0 ml (1)                    | 24,0 ml (2)                    | 27,0 ml (2)                    |
| 35                | 10,5 ml (1)                                                          | 14,0 ml (1)                    | 21,0 ml (2)                    | 28,0 ml (2)                    | 31,5 ml (2)                    |
| 40                | 12,0 ml (1)                                                          | 16,0 ml (1)                    | 24,0 ml (2)                    | 32,0 ml (2)                    | 36,0 ml (2)                    |

|     |             |             |             |             |             |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 45  | 13,5 ml (1) | 18,0 ml (1) | 27,0 ml (2) | 36,0 ml (2) | 40,5 ml (3) |
| 50  | 15,0 ml (1) | 20,0 ml (1) | 30,0 ml (2) | 40,0 ml (2) | 45,0 ml (3) |
| 55  | 16,5 ml (1) | 22,0 ml (2) | 33,0 ml (2) | 44,0 ml (3) | 49,5 ml (3) |
| 60  | 18,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 36,0 ml (2) | 48,0 ml (3) | 54,0 ml (3) |
| 65  | 19,5 ml (1) | 26,0 ml (2) | 39,0 ml (2) | 52,0 ml (3) | 58,5 ml (3) |
| 70  | 21,0 ml (2) | 28,0 ml (2) | 42,0 ml (3) | -           | -           |
| 75  | 22,5 ml (2) | 30,0 ml (2) | 45,0 ml (3) | -           | -           |
| 80  | 24,0 ml (2) | 32,0 ml (2) | 48,0 ml (3) | -           | -           |
| 85  | 25,5 ml (2) | 34,0 ml (2) | 51,0 ml (3) | -           | -           |
| 90  | 27,0 ml (2) | 36,0 ml (2) | 54,0 ml (3) | -           | -           |
| 95  | 28,5 ml (2) | 38,0 ml (2) | 57,0 ml (3) | -           | -           |
| 100 | 30,0 ml (2) | 40,0 ml (2) | 60,0 ml (3) | -           | -           |

Pagatavoto šķīdumu var atšķaidīt ar:

- nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām,
- kombinēto nātrija laktāta šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes un ringera-laktāta šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes un 0,45 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes šķīdumu 20 mEq kālija hlorīda šķīdumā intravenozām infūzijām,
- 0,45 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes un 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozām infūzijām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugāle

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1004/001 (1 flakona iepakojums)  
EU/1/15/1004/002 (5 flakonu iepakojumi)

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās atļaujas datums: 2015. gada 27. maijs  
Pēdējā atjauninājuma datums: 2020. gada 24. martā

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, 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. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Hikma Italia S.p.A.  
Viale Certosa, 10  
27100 Pavia  
Itālija

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda 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 atsauces 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 DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Papildināts 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**
- Pacienta brīdinājuma kartīte par fototoksicitāti un ĀPV:
  - atgādina pacientiem par fototoksicitātes un ĀPV risku vorikonazola terapijas laikā;
  - 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) vorikonazola terapijas laikā, un informēt VAS, ja viņi cieš no būtiskiem ādas bojājumiem.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte ar 1 (vai 5) flakoniem

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voriconazole Hikma 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai  
*voriconazolum*

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

Katrs flakons satur 200 mg vorikonazola.  
Pēc šķīduma pagatavošanas katrs šķīduma ml satur 10 mg vorikonazola.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: sulfobutilētera bēta-ciklodekstrīna nātrija sāls (SBECD). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons  
5 flakoni

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

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai intravenozai lietošanai.  
Pirms lietošanas jāšķīdina un jāatšķaida.  
Flakons vienreizējai 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**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**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**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugāle

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1004/001  
EU/1/15/1004/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

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

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Flakona etiķete**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Voriconazole Hikma 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai  
*voriconazolum*  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas jāšķīdina un jāatšķaida – skatīt lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Voriconazole Hikma 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai *voriconazolum*

**Pirms šo 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, vaicājiņiet 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 rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir Voriconazole Hikma un kādam nolūkam to lieto**

Voriconazole Hikma satur aktīvo vielu vorikonazolu. Voriconazole Hikma 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 Hikma 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 Hikma lietošanas**

**Nelietojiet Voriconazole Hikma šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret vorikonazolu, nātrija sulfobutilētera bēta ciklodekstrīnu 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 Hikma:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai),
- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai),
- cisaprīds (lieto kuņģa darbības traucējumu novēršanai),
- pimožīds (lieto garīgu slimību ārstēšanai),
- hinidīns (lieto sirds aritmijas ārstēšanai),
- ivabradīns (lieto hroniskas sirds mazspējas simptomu ārstēšanai),
- rifampicīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai),
- efavirenzs (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 (piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns; lieto migrēnas ārstēšanai),
- sirolīms (lieto pēc orgānu transplantācijas),
- ritonavīrs (lieto HIV ārstēšanai) devās 400 mg un vairāk nekā divas reizes dienā,
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) (ārstniecības augs),
- naloksegols (lieto, lai ārstētu aizcietējumus, ko izraisa pretsāpju zāles – opioīdi (piemēram, 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 limfoleikozi – HLL).

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

- Jums bijusi alerģiska reakcija pret citiem azolu grupas līdzekļiem;
- Jums ir vai kādreiz agrāk bijusi aknu slimība. Ja Jums ir slimas aknas, ārsts, iespējams, parakstīs mazāku Voriconazole Hikma devu. Turklāt ārstam jāseko Jūsu aknu stāvoklim, kamēr ārstējaties ar Voriconazole Hikma, 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 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. To var pastiprināt arī citas zāles, kas paaugstina ādas jutību pret saules gaismu, piemēram, metotreksāts. Šī piesardzība lietošanā ir jāievēro arī bērniem.

Voriconazole Hikma 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 Hikma ilgstoši, var attīstīties ādas vēzis.

Ja Jums rodas “virsnieru mazspējas” pazīmes, kad virsnieru dziedzeri neražo pietiekamu daudzumu noteiktu steroīdu 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 Hikma nedrīkst nozīmēt bērniem līdz 2 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Voriconazole Hikma**

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 Hikma, var ietekmēt Voriconazole Hikma iedarbību vai arī Voriconazole Hikma var mainīt šo zāļu darbību.

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

- 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 Hikma vai jāapsver nepieciešamība pielāgot vorikonazola devu:

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

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

- varfarīns un citi antikoagulanti (piemēram, 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 Hikma pretapaugļošanās tablešu lietošanas laikā, Jums var parādīties tādas blakusparādības kā slikta dūša un menstruālā cikla traucējumi),
- Vinca alkaloidi (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) (lieto vēža ārstēšanai),
- tirozīna kināzes inhibitori (piemēram, aksitinibs, bosutinibs, kabozantinibs, ceritinibs, kobimetinibs, dabrafenibs, dasatinibs, nilotinibs, sunitinibs, ibrutinibs, ribociklībs) (lieto vēža ārstēšanai),
- tretinoīns (lieto leikozes ārstēšanai),
- indinavīrs un citi HIV proteāžu inhibitori (lieto HIV ārstēšanai),

- nenukleozīdu reversijas transkriptāzes inhibitori (piemēram, efavirenzs, delavirdīns, nevirapīns) (lieto HIV ārstēšanai) (dažas efavirenza devas NEDRĪKST lietot vienlaikus ar Voriconazole Hikma),
- 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 hidroksidons (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 transplantācijas),
- ivakaftors (lieto cistiskās fibrozes ārstēšanai),
- flukloksacilīns (antibiotika, ko lieto pret bakteriālām infekcijām).

### Grūtniecība un barošana ar krūti

Voriconazole Hikma nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto droša kontracepcijas metode. Ja Voriconazole Hikma 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 Hikma var izraisīt neskaidru redzi vai radīt nepatīkami saasinātu jutīgumu pret gaismu. Tādos brīžos nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus. Ja tie rodas, sazinieties ar ārstu.

### Voriconazole Hikma satur nātriju

Šīs zāles satur 217,6 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 10,9% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

### Voriconazole Hikma satur ciklodekstrīnu

Šīs zāles satur 3200 mg ciklodekstrīna katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 160 mg/ml, atšķaidot ar 20 ml šķīdinātāja. Ja Jums ir nieru slimība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

## 3. Kā lietot Voriconazole Hikma

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

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

Jūsu ārsts var mainīt devu, vadoties pēc Jūsu veselības stāvokļa.

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

|                                                       | Intravenozi                                      |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Deva pirmajās 24 stundās</b><br>(piesātinošā deva) | 6 mg/kg ik pēc 12 stundām<br>pirmajās 24 stundās |

|                                                 |                            |
|-------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Deva pēc pirmajām 24 stundām</b> (balstdeva) | 4 mg/kg divas reizes dienā |
|-------------------------------------------------|----------------------------|

Jūsu ārsts var samazināt devu līdz 3 mg/kg divas reizes dienā, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu.

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

### Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ir sekojoša:

|                                                    | <b>Intravenozi</b>                                                                                   |                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | 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) | 9 mg/kg ik pēc 12 stundām pirmo 24 stundu laikā                                                      | 6 mg/kg ik pēc 12 stundām pirmo 24 stundu laikā                                                          |
| <b>Pēc 24 stundām</b> (balstdeva)                  | 8 mg/kg divas reizes dienā                                                                           | 4 mg/kg divas reizes dienā                                                                               |

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

Voriconazole Hikma pulveri infūzijai izšķīdinās un līdz vajadzīgai koncentrācijai atšķaidīs slimnīcas farmaceits vai medmāsa. (Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijas beigās.)

Jums to ievadīs intravenozas infūzijas veidā (vēnā), nepārsniedzot ievades ātrumu 3 mg/kg stundā, 1 līdz 3 stundu laikā.

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

### Ja esat aizmirsis lietot Voriconazole Hikma

Tā kā Jūs zāles saņemsiet stingrā medicīnu uzraudzībā, maz ticams, ka kāda deva tiks izlaista. Tomēr, ja Jums šķiet, ka ir aizmirsts devu ievadīt, pasakiet to ārstam vai farmaceitam.

### Ja pārtraucat lietot Voriconazole Hikma

Ārstēšana ar Voriconazole Hikma turpināsies tik ilgi, cik ārsts ieteiks, tomēr terapijas ilgums ar Voriconazole Hikma pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst pārsniegt 6 mēnešus.

Pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu un pacientiem ar grūti ārstējamām infekcijām nereti jāārstējas ilgstoši, lai novērstu infekcijas atkārtosanos. Jūsu stāvoklim uzlabojoties, intravenozo infūziju vietā var tikt nozīmētas tabletes.

Kad pēc ārsta norādījuma ārstēšanos beigsiet, Jūs nekādas pārmaiņas nesajutīsiet.

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

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas 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 Hikma lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu**

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

**Citas blakusparādības**

Ļoti bieža: var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10

- Redzes pavājināšanās (izmaiņas redzē, tostarp neskaidra redze, izmaiņas krāsu uztverē, patoloģiska gaismas nepanesamība, daltonisms, acu bojājumi, šķietami tumši oreoli, slikta redze tumšā, ņirboņa, 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

Bieža: var rasties retāk nekā 1 pacientam no 10

- deguna blakusdobumu iekaisums, smaganu iekaisums, drebuļi, nespēks
- Zems dažu veidu sarkano (var būt saistīts ar imunitāti) vai balto (var būt vienlaikus ar drudzi) asins šūnu skaits, tostarp smaga pazemināšanās, zems trombocītu (veicina asinīm recēšanu) skaits
- Zems cukura līmenis asinīs, zems kālija līmenis asinīs, zems nātrijs līmenis asinīs
- Trauksme, depresija, apjukums, satraukums, bezmiegs, halucinācijas
- Krampji, tremors vai nekontrolētas muskuļu kustības, durstošas sajūtas vai izmaiņīgie ādas jutīgums, paaugstināts muskuļu tonuss, miegainība, reibonis
- Asiņošana acī
- Sirdsdarbības traucējumi, tostarp ļoti ātra sirdsdarbība, ļoti lēna sirdsdarbība, ģībonis
- Zems asinsspiediens, vēnu iekaisums (var būt saistīts ar trombu veidošanos)
- Akūta apgrūtināta elpošana, sāpes krūškurvī, sejas tūska (mutē, uz lūpām un ap acīm)
- 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 testos
- Saules radīti apdegumi vai nopietna ādas reakcija pēc atrašanās saulē vai gaismā
- Ādas vēzis

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 eozinofilu skaits
- Pavājināta virsnieru dziedzeru 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 taktilā jutība
- Izmainīta garšas sajūta
- Dzirdes traucējumi, dzīkstēšana 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, 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
- Kaulam apkārtesošo audu iekaisums

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, nekontrolējamās acs kustības
- Bulloza fotosensitivitāte
- Slimība, kas izpaužas kā organisma imūnsistēmas kaitējums perifērās nervu sistēmas daļai
- Sirdsdarbības ritma vai sirds pārvades traucējumi (reizēm dzīvībai bīstami)
- Dzīvībai bīstama alerģiska reakcija
- Traucējumi asins recēšanas sistēmā
- Alerģiskas ādas reakcijas (reizēm smagas), ieskaitot strauju dermas, 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, 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:

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

Voriconazole Hikma ievadīšanas laikā vēnā nereti novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (tostarp pietūkums, drudzis, svīšana, sirdsklauves un elpas trūkums). Ja tas atgadās, ārsts var pārtraukt infūziju.

Zināms, ka Voriconazole Hikma 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 Hikma lietoja ilgstoši.

Saules 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 blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, 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 kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Voriconazole Hikma**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “Der līdz.”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

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

### **Ko Voriconazole Hikma satur**

- Aktīvā viela ir vorikonazols. Katrs flakons satur 200 mg vorikonazola, kas atbilst 10 mg/ml vorikonazola šķīdumam, kas pagatavots saskaņā ar Jūsu slimnīcas farmaceita vai medmāsas norādījumiem.
- Otra sastāvdaļa ir sulfobutilētera bēta-ciklodekstrīna nātrijs sāls.

### **Voriconazole Hikma ārējais izskats un iepakojums**

Voriconazole Hikma ir balts līdz gandrīz balts liofilizēts pulveris.

Voriconazole Hikma ir pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai iepakojumos pa 1 vai 5 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugāle

**Ražotāji**

Hikma Italia S.p.A.  
Viale Certosa, 10  
27100 Pavia  
Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**AT / BE / DE / NL**

Hikma Pharma GmbH  
Tel.: +49 89-45450-302

**IT**

Hikma Italia S.p.A.  
Tél/Tel.: + 39 0382 1751801

**BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU /  
IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT  
/ RO / SE / SI / SK**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Tel.: +351 219 608 410

**UK**

Consilient Health Ltd  
Tel.: +44(0)203 751 1888

**FR**

Hikma France  
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

**ES**

HIKMA ESPAÑA, S.L.U.

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

**Informācija par izšķīdināšanu un atšķaidīšanu**

Lai pagatavotu dzidru koncentrātu ar vorikonazola koncentrāciju 10 mg/ml un ekstragējamo tilpumu 20 ml, Voriconazole Hikma pulveri infūziju šķīduma pagatavošanai jāizšķīdina 19 ml ūdens injekcijām vai 19 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām.

Lai nodrošinātu precīzu (19,0 ml) ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām pievienošanu, ir ieteicams lietot standarta 20 ml (neautomātisko) šļirci.

Pēc izšķīdināšanas 19,0 mililitros ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma, iegūst dzidru šķīdumu.

Nepieciešamo pagatavotā koncentrāta tilpumu pievieno ieteiktajam, saderīgajam infūziju šķīdumam, kā norādīts zemāk, iegūstot Voriconazole Hikma šķīdumu ar vorikonazola gala koncentrāciju 0,5 - 5 mg/ml.

Šīs zāles ir paredzētas vienreizējai lietošanai un neizlietotās zāles ir jāiznīcina, un drīkst lietot tikai šķīdumus, kas nesatur daļiņas.

Nav paredzēts bolus injekcijai.

Pirms lietošanas šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

*Nepieciešamais Voriconazole Hikma koncentrāta 10 mg/ml daudzums*

| Ķermeņa masa (kg) | Voriconazole Hikma koncentrāta (10 mg/ml) tilpums, kas nepieciešams: |                                |                                |                                |                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                   | 3 mg/kg devai (flakonu skaits)                                       | 4 mg/kg devai (flakonu skaits) | 6 mg/kg devai (flakonu skaits) | 8 mg/kg devai (flakonu skaits) | 9 mg/kg devai (flakonu skaits) |
| 10                | -                                                                    | 4,0 ml (1)                     | -                              | 8,0 ml (1)                     | 9,0 ml (1)                     |
| 15                | -                                                                    | 6,0 ml (1)                     | -                              | 12,0 ml (1)                    | 13,5 ml (1)                    |
| 20                | -                                                                    | 8,0 ml (1)                     | -                              | 16,0 ml (1)                    | 18,0 ml (1)                    |
| 25                | -                                                                    | 10,0 ml (1)                    | -                              | 20,0 ml (1)                    | 22,5 ml (2)                    |
| 30                | 9,0 ml (1)                                                           | 12,0 ml (1)                    | 18,0 ml (1)                    | 24,0 ml (2)                    | 27,0 ml (2)                    |
| 35                | 10,5 ml (1)                                                          | 14,0 ml (1)                    | 21,0 ml (2)                    | 28,0 ml (2)                    | 31,5 ml (2)                    |
| 40                | 12,0 ml (1)                                                          | 16,0 ml (1)                    | 24,0 ml (2)                    | 32,0 ml (2)                    | 36,0 ml (2)                    |
| 45                | 13,5 ml (1)                                                          | 18,0 ml (1)                    | 27,0 ml (2)                    | 36,0 ml (2)                    | 40,5 ml (3)                    |
| 50                | 15,0 ml (1)                                                          | 20,0 ml (1)                    | 30,0 ml (2)                    | 40,0 ml (2)                    | 45,0 ml (3)                    |
| 55                | 16,5 ml (1)                                                          | 22,0 ml (2)                    | 33,0 ml (2)                    | 44,0 ml (3)                    | 49,5 ml (3)                    |
| 60                | 18,0 ml (1)                                                          | 24,0 ml (2)                    | 36,0 ml (2)                    | 48,0 ml (3)                    | 54,0 ml (3)                    |
| 65                | 19,5 ml (1)                                                          | 26,0 ml (2)                    | 39,0 ml (2)                    | 52,0 ml (3)                    | 58,5 ml (3)                    |
| 70                | 21,0 ml (2)                                                          | 28,0 ml (2)                    | 42,0 ml (3)                    | -                              | -                              |
| 75                | 22,5 ml (2)                                                          | 30,0 ml (2)                    | 45,0 ml (3)                    | -                              | -                              |
| 80                | 24,0 ml (2)                                                          | 32,0 ml (2)                    | 48,0 ml (3)                    | -                              | -                              |
| 85                | 25,5 ml (2)                                                          | 34,0 ml (2)                    | 51,0 ml (3)                    | -                              | -                              |
| 90                | 27,0 ml (2)                                                          | 36,0 ml (2)                    | 54,0 ml (3)                    | -                              | -                              |
| 95                | 28,5 ml (2)                                                          | 38,0 ml (2)                    | 57,0 ml (3)                    | -                              | -                              |
| 100               | 30,0 ml (2)                                                          | 40,0 ml (2)                    | 60,0 ml (3)                    | -                              | -                              |

Voriconazole Hikma ir viena deva sterila liofilizēta pulvera bez konservantiem.

Stabilitāte pēc izšķīdināšanas:

Pagatavotam infūziju šķīdumam ir pierādīta 36 stundu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 2 - 8 °C temperatūrā.

Stabilitāte pēc atšķaidīšanas:

Atšķaidītam infūziju šķīdumam ir pierādīta 36 stundu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 2 - 8 °C temperatūrā, pēc kā seko 3 stundas istabas temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts pēc pagatavošanas jālieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laikam nevajadzētu būt ilgākam kā 24 stundas 2–8 °C temperatūrā (ledusskapī), ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

### **Saderīgi šķīdumi infūzijām:**

Pagatavoto šķīdumu var atšķaidīt ar:

- nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām,
- kombinēto nātrija laktāta šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes un ringera-laktāta šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes un 0,45 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes šķīdumu 20 mEq kālija hlorīda šķīdumā intravenozām infūzijām,
- 0,45 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozām infūzijām,
- 5 % glikozes un 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozām infūzijām

Vorikonazola saderība ar šķīdinātājiem, kas nav uzskaitīti augstākminētajā sarakstā (vai zemāk esošajā sadaļā „Nesaderības”), nav zināma.

### **Nesaderība:**

Voriconazole Hikma nedrīkst ievadīt vienā infūzijā vai pa vienu kanulu ar citām intravenozām zālēm, ieskaitot šķīdumus parenterālai barošanai (piem., Aminofusin 10% Plus).

Voriconazole Hikma nedrīkst ievadīt vienlaikus ar asins preparātiem.

Vienlaicīgi ar Voriconazole Hikma drīkst ievadīt parenterālās barošanas šķīdumus tādā gadījumā, ja tam tiek izmantota cita sistēma vai atsevišķa kanula.

Voriconazole Hikma nedrīkst atšķaidīt ar 4,2 % nātrija hidroģēnkarbonāta šķīdumu.