

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 50 mg apvalkotās tabletes

VFEND 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 50 vai 200 mg vorikonazola (*voriconazole*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

VFEND 50 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 63,42 mg laktozes monohidrāta.

VFEND 200 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 253,675 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

VFEND 50 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta, apaļa tablete ar uzrakstu "Pfizer" vienā pusē un "VOR50" otrā pusē (tabletes).

VFEND 200 mg apvalkotās tabletes

Balta vai gandrīz balta kapsulas formas tablete ar uzrakstu "Pfizer" vienā pusē un "VOR200" otrā pusē (tabletes).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Invazīvas aspergillozes ārstēšanai.

Kandidēmijas ārstēšanai pacientiem bez neitropēnijas.

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

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

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pirms terapijas sākšanas un vorikonazola terapijas laikā jāpārbauda un, ja nepieciešams, jākorrigē

elektrolītu disbalanss, piemēram, hipokaliēmija, hipomagnēmija un hipokalcēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

VFEND ir pieejams arī kā 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai un 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Terapija

Pieaugušie

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

Sīkāka informācija par ieteicamām devām sniegta tabulā:

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

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

Terapijas ilgums

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

Devu pielāgošana (pieaugušajiem)

Ja pacienta atbildes reakcija uz terapiju ir nepietiekama, balstdevu var palielināt līdz 300 mg divas reizes dienā *per os*. Pacientiem ar ķermeņa svaru 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 svaru (vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa svaru <50 kg)

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

Ieteicamās devas ir sekojošas:

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

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

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

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

Visi pārējie pusaudži (12 līdz 14 gadus veci ar ķermeņa svaru ≥ 50 kg; 15 līdz 17 gadus veci, neatkarīgi no ķermeņa svara)

Vorikonazola devas jānozīmē kā pieaugušajiem.

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

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

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

Profilakse pieaugušajiem un bērniem

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

Devas

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

Profilakses ilgums

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

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

Turpmākie norādījumi attiecas gan uz ārstēšanu, gan profilaksi.

Devu pielāgošana

Ja, lietojot profilaksei, zāles nav efektīvas vai ja parādās ar terapiju saistītas nevēlamas blakusparādības, devu pielāgošana nav ieteicama. Ja parādās ar terapiju saistītas nevēlamas blakusparādības, ir jāapsver vorikonazola lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretsēnišu līdzekļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Devu pielāgošana, lietojot ar citām zālēm

Fenitoīnu var lietot kopā ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdevu palielina no 200 mg līdz 400 mg un lieto perorāli divas reizes dienā (no 100 mg līdz 200 mg perorāli divas reizes dienā pacientiem, kuru ķermeņa svars nepārsniedz 40 kg), skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

Ja ir iespējams, jāizvairās no vorikonazola lietošanas kombinācijā ar rifabutīnu. Taču, ja šāda kombinācija ir absolūti nepieciešama, vorikonazola balstdevu var palielināt no 200 mg līdz 350 mg un lietot perorāli divas reizes dienā (no 100 mg līdz 200 mg perorāli divas reizes dienā pacientiem, kuru ķermeņa svars nepārsniedz 40 kg), 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 pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas vai 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 pēģīta.

Informācija par VFEND lietošanas drošību 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).

Pediātriskā populācija

VFEND drošums un efektivitāte bērniem līdz 2 gadu vecumam nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

VFEND apvalkotās tabletes jālieto vismaz vienu stundu pirms vai vienu stundu pēc ēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorikonazola vienlaikus lietošana ar tolvaptānu, jo spēcīgi CYP3A4 inhibitori, 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 venetoklaksas devas titrēšanas fāzē, jo vorikonazola klātbūtnē sagaidāma būtiska venetoklaksas koncentrācijas paaugstināšanās plazmā un palielināts audzēja sabrukšanas sindroma risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipersensitivitāte

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

Kardiovaskulārā sistēma

Vorikonazols var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos. Novēroti reti *torsades de pointes* gadījumi vorikonazola terapijas laikā pacientiem, kuriem bija tādi riska faktori kā kardiotoksiska ķīmijterapija, kardiomiopātija, hipokaliēmija vai 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 QT intervāls nesasniedza potenciālo klīnisko sliekšņa lielumu 500 ms (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Toksisks aknu bojājums

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

Aknu funkcijas uzraudzība

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar VFEND, ir uzmanīgi jāuzrauga, lai viņiem nerastos toksisks aknu bojājums. Klīniskajā uzraudzībā ir jāiekļauj aknu darbības laboratorisks izvērtējums (sevišķi ASAT un ALAT), uzsākot ārstēšanu ar VFEND, 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, VFEND lietošana ir jāpārtrauc, ja vien pacienta ārstēšanas riska–ieguvumu medicīniskais novērtējums neattiecinā uz zāļu lietošanas turpināšanu.

Aknu funkcijas uzraudzība ir jāveic gan bērniem, gan pieaugušajiem.

Nopietnas dermatoloģiskas blakusparādības

- Fototoksicitāte

Bez tam VFEND lietošana tiek saistīta ar fototoksicitāti, tostarp tādām reakcijām kā vasaras raibumi, pigmentācija un aktīniskā keratoze, un pseidoporfīriju. Vienlaicīgi lietojot fotosensibilizējošus līdzekļus (piemēram, metotreksātu u. c.), var paaugstināties ādas reakciju/toksicitātes risks. VFEND terapijas laikā visiem pacientiem, ieskaitot bērnus, tiek rekomendēts izvairīties no atrašanās tiešos saules staros un izmantot tāds 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 VFEND lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretsēnīšu līdzekļu lietošana, un pacients jānosūta pie dermatologa. Ja VFEND 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, VFEND lietošana ir jāpārtrauc (skatīt zemāk “Ilgstoša ārstēšana”).

- Smagas nevēlamās ādas reakcijas

Vorikonazola lietošanas laikā tika ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR), ieskaitot Stīvensa–Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kā arī zāļu izraisītu reakciju 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, vorikonazola lietošana jāpārtrauc.

Ar virsnieru dziedzeriem saistītas nevēlamas blakusparādības

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

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

Ilgstoša ārstēšana

Lietojot ilgtermiņā (terapijai vai profilaksei), ilgāk nekā 180 dienas (6 mēnešus), ir jāveic rūpīgs ieguvumu un risku novērtējums, un tādēļ ārstiem būtu jāapsver nepieciešamība ierobežot VFEND 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 VFEND 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, VFEND 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 VFEND, 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 VFEND terapijas laikā. Šajā klīniskajā situācijā jāapsver amilāzes un lipāzes līmeņa noteikšana serumā.

Pediātriskā populācija

Vorikonazola lietošanas drošums un efektivitāte bērniem, jaunākiem par 2 gadiem, pagaidām nav pierādīta (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Vorikonazols ir paredzēts lietošanai pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem. Pediātriskajā 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 periosīts), jāpārskatīta vorikonazola lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretvēža 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. apakšpunktu).

Glasdegībs (CYP3A4 substrāts)

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

Tirozīna kināzes inhibitori (CYP3A4 substrāts)

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

Rifabutīns (spēcīgs CYP450 inducētājs)

Ja 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. apakšpunktu).

Everolims (CYP3A4 substrāts, P-gp substrāts)

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

Metadons (CYP3A4 substrāts)

Lietojot vienlaikus vorikonazolu, ieteicams patstāvīgi sekot ar metadonu saistītajām blakusparādībām un toksicitātei, ieskaitot QTc pagarināšanos, jo pēc vorikonazola 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_τ. Vorikonazola un flukonazola devas vai lietošanas biežuma samazināšana, kas varētu novērst šo efektu, netika izvērtēta. Tiek rekomendēta ar vorikonazolu lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība, ja vorikonazolu lieto uzreiz pēc flukonazola (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Laktoze

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

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vorikonazols metabolizējas ar citohroma P450 izoenzīmu CYP2C19, CYP2C9 un CYP3A4 starpniecību un inhibē to aktivitāti. Šo izoenzīmu 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 prehistamīna līdzekļi, hinidīns, cisapriīds, pimoīdīns 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_τ, 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.

Zāles [<i>Mijiedarbības mehānisms</i>]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Astemizols, cisaprīds, pimozīds, hinidīns, terfenadīns un ivabradīns [<i>CYP3A4 substrāti</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, paaugstināta šo zāļu plazmas koncentrācija var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos un retos gadījumos – <i>torsades de pointes</i> .	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns un ilgstošas iedarbības barbiturāti (tajā skaitā, bet ne tikai fenobarbitāls, mefobarbitāls) [<i>spēcīgs CYP450 inducētājs</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, karbamazepīns un ilgstošas iedarbības barbiturāti var būtiski samazināt vorikonazola plazmas koncentrāciju.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Efavirens (nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori) [CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitori un substrāts]		
Efavirens 400 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā*	Efavirens C_{max} ↑ 38% Efavirens AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonazols C_{max} ↓ 61% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 77%	Vorikonazola standarta devas lietošana ar efavirenu 400 mg vai augstākās devās vienreiz dienā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Efavirens 300 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā*	Salīdzinot ar efavirenu 600 mg vienreiz dienā, Efavirens C_{max} ↔ Efavirens AUC_{τ} ↑ 17% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C_{max} ↑ 23% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 7%	Vorikonazolu drīkst lietot vienlaikus ar efavirenu, ja vorikonazola balstdevu palielina līdz 400 mg divreiz dienā, bet efavirena devu samazina līdz 300 mg vienreiz dienā. Pēc vorikonazola pārtraukšanas jāatsāk lietot efavirena sākotnējo devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Ergotamīna alkaloīdi (tajā skaitā, bet ne tikai ergotamīns un dihidroergotamīns) [CYP3A4 substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ergotamīna alkaloīdu plazmas koncentrāciju un izraisīt ergotismu.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lurazidons [CYP3A4 substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt lurazidona koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Naloksegols [CYP3A4 substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt naloksegola koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles [<i>Mijiedarbības mehānisms</i>]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Rifabutīns [<i>spēcīgs CYP450 inducētājs</i>] 300 mg vienreiz dienā 300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 350 mg divreiz dienā)* 300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā)*	Vorikonazols C_{max} ↓ 69% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 78% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā Vorikonazols C_{max} ↓ 4% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutīns C_{max} ↑ 195% Rifabutīns AUC_{τ} ↑ 331% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C_{max} ↑ 104% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 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 (600 mg vienreiz dienā) [<i>spēcīgs CYP450 inducētājs</i>]	Vorikonazols C_{max} ↓ 93% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 96%	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Ritonavīrs (proteāzes inhibitors) [<i>spēcīgs CYP450 inducētājs;</i> <i>CYP3A4 inhibitors un substrāts</i>]		
Augsta deva (400 mg divreiz dienā)	Ritonavīrs C_{max} un AUC_{τ} ↔ Vorikonazols C_{max} ↓ 66% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 82%	Vorikonazola un augstas devas ritonavīra (400 mg un augstāk divreiz dienā) vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Zema deva (100 mg divreiz dienā)*	Ritonavīrs C_{max} ↓ 25% Ritonavīrs AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonazols C_{max} ↓ 24% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 39%	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 [<i>CYP450 inducētājs;</i> <i>P-gp inducētājs</i>] 300 mg trīsreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg viena deva)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Vorikonazols $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Tolvaptāns [<i>CYP3A substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt tolvaptāna koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles [Mijiedarbības mehānisms]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Venetoklakss [CYP3A substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt venetoklaksa plazmas koncentrāciju.	Vienlaicīga vorikonazola lietošana ir kontrindicēta 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 (200 mg vienreiz dienā) [CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 substrāts]	Vorikonazols C_{max} ↑ 57% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazols C_{max} nav noteikts. Flukonazols AUC_{τ} nav noteikts.	Vorikonazola un flukonazola devas un/vai biežuma samazināšana, kas varētu novērst šo efektu, nav noteikta. Ja vorikonazolu lieto uzreiz pēc flukonazola, ieteicama ar vorikonazolu saistītu blakusparādību uzraudzība.
Fenitoīns [CYP2C9 substrāts un spēcīgs CYP450 inducētājs] 300 mg vienreiz dienā 300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā) *	Vorikonazols C_{max} ↓ 49% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoīns C_{max} ↑ 67% Fenitoīns AUC_{τ} ↑ 81% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C_{max} ↑ 34% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 39%	Jāizvairās no vorikonazola un fenitoīna vienlaikus lietošanas, ja vien sagaidāmais ieguvums neatsver risku. Ieteicama rūpīga fenitoīna plazmas līmeņa uzraudzība. Fenitoīnu var lietot vienlaikus ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdeva tiek palielināta līdz 5 mg/kg IV divreiz dienā vai no 200 mg līdz 400 mg iekšķīgi divreiz dienā (pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg – 100 mg līdz 200 mg iekšķīgi divreiz dienā) (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Letermovīrs [CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs]	Vorikonazols C_{max} ↓ 39% Vorikonazols AUC_{0-12} ↓ 44% Vorikonazols C_{12} ↓ 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.

Zāles <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Glasdegībs <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Lai gan pētījumi nav veikti, sagaidāms, ka vorikonazols paaugstinās glasdegība koncentrāciju plazmā un palielinās QTc intervāla pagarināšanās risku.	Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ir ieteicams veikt biežu EKG novērošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Tirozīna kināzes inhibitori (tajā skaitā, bet ne tikai aksitinibs, bosutinibs, kabozantinibs, ceritinibs, kobimetinibs, dabrafenibs, dasatinibs, nilotinibs, sunitinibs, ibrutinibs, ribociklībs) <i>[CYP3A4 substrāti]</i>	Lai gan pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt CYP3A4 metabolizēto tirozīna kināzes inhibitoru koncentrāciju plazmā.	Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ir ieteicams samazināt tirozīna kināzes inhibitora devu un veikt rūpīgu klīniskā stāvokļa novērošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Antikoagulanti Varfarīns (viena 30 mg deva, vienlaikus ar vorikonazolu 300 mg divreiz dienā) <i>[CYP2C9 substrāts]</i> Citi perorālie kumarīni (tajā skaitā, bet ne tikai fenprokumons, acenokumarols) <i>[CYP2C9 un CYP3A4 substrāts]</i>	Protrombīna laiks maksimāli palielinājās apmēram 2 reizes. Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt kumarīnu plazmas koncentrāciju, kas var paaugstināt protrombīna laiku.	Ieteicama rūpīga protrombīna laika vai citu piemērotu antikoagulācijas testu kontrole, antikoagulantu deva attiecīgi jāpielāgo.
Ivakaftors <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ivakaftora plazmas koncentrāciju, radot lielāku nevēlamo blakusparādību risku.	Ieteicams samazināt ivakaftora devu.
Benzodiazepīni <i>[CYP3A4 substrāti]</i> Midazolāms (0,05 mg/kg vienreizēja i.v. deva) Midazolāms (7,5 mg vienreizēja iekšķīgi lietojama deva) Citi benzodiazepīni (tajā skaitā, bet ne tikai triazolāms, alprazolāms)	Neatkarīgā publicētā pētījumā midazolāma AUC _{0-∞} ↑ 3,7 reizes Neatkarīgā publicētā pētījumā midazolāma C _{max} ↑ 3,8 reizes midazolāma AUC _{0-∞} ↑ 10,3 reizes Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ar CYP3A4 starpniecību metabolizētu citu benzodiazepīnu plazmas koncentrāciju un izraisīt ilgstošu sedatīvu efektu.	Jāapsver benzodiazepīnu devas samazināšana.

Zāles [Mijiedarbības mehānisms]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
<p>Imūnsupresanti [CYP3A4 substrāts]</p> <p>Sirolims (viena 2 mg deva)</p> <p>Everolims [arī P-gp substrāts]</p> <p>Ciklosporīns (pacienti ar stabilu nieru transplantātu, kas ilgstoši lieto ciklosporīnus)</p> <p>Takrolims (viena 0,1 mg/kg deva)</p>	<p>Neatkarīgā publicētā pētījumā, Sirolims C_{max} ↑ 6,6 - kārtīgi Sirolims $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 - kārtīgi</p> <p>Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt everolima koncentrāciju plazmā.</p> <p>Ciklosporīns C_{max} ↑ 13% Ciklosporīns AUC_t ↑ 70%</p> <p>Takrolims C_{max} ↑ 117% Takrolims AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Vorikonazola un sirolima vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (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>Pacientiem, kas jau lieto ciklosporīnu, uzsākot vorikonazola lietošanu, ieteicams ciklosporīna devu samazināt uz pusi un rūpīgi kontrolēt ciklosporīna plazmas līmeni. Paaugstināts ciklosporīna līmenis ir saistīts ar nefrotoksicitāti. <u>Pārtraucot vorikonazola lietošanu, ciklosporīna līmenis rūpīgi jākontrolē un jāpaaugstina deva, ja nepieciešams.</u></p> <p>Pacientiem, kas jau lieto takrolimu, uzsākot vorikonazola lietošanu ieteicams takrolima devu samazināt līdz trešdaļai no oriģinālās devas un rūpīgi kontrolēt takrolima plazmas līmeni. Paaugstināts takrolima līmenis ir saistīts ar nefrotoksicitāti. <u>Pārtraucot vorikonazola lietošanu, takrolima līmenis rūpīgi jākontrolē un jāpaaugstina deva, ja nepieciešams.</u></p>
<p>Ilgstošas darbības opiāti [CYP3A4 substrāts]</p> <p>Oksikodons (viena 10 mg deva)</p>	<p>Neatkarīgā publicētā pētījumā, Oksikodons C_{max} ↑ 1,7-kārtīgi Oksikodons $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6- kārtīgi</p>	<p>Jāapsver oksikodona un citu ilgstošas darbības opiātu, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, hidroksidons) devas samazināšana. Var būt nepieciešama bieža ar opiātiem saistīto blakusparādību kontrole.</p>

Zāles [<i>Mijiedarbības mehānisms</i>]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Metadons (32-100 mg vienreiz dienā) [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	R- metadons (aktīvs) C_{max} ↑ 31% R- metadons (aktīvs) AUC_{τ} ↑ 47% S- metadons C_{max} ↑ 65% S- metadons AUC_{τ} ↑ 103%	Ieteicama bieža ar metadonu saistītu blakusparādību un toksicitātes (tai skaitā pagarināta QTc intervāla) kontrole. Var būt nepieciešams samazināt metadona devu.
Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPIL) [<i>CYP2C9 substrāts</i>] Ibuprofēns (viena 400 mg deva) Diklofenaks (viena 50 mg deva)	S-Ibuprofēns C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofēns $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenaks C_{max} ↑ 114% Diklofenaks $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Ieteicama bieža ar NSPIL saistītu blakusparādību un toksicitātes kontrole. Var būt nepieciešams samazināt NSPIL devu.
Omeprazols (40 mg vienreiz dienā)* [<i>CYP2C19 inhibitors;</i> <i>CYP2C19 un CYP3A4 substrāts</i>]	Omeprazols C_{max} ↑ 116% Omeprazols AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazols C_{max} ↑ 15% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 41% Vorikonazols var inhibēt citus protonu sūkņa inhibitorus, kas ir CYP2C19 substrāti, var paaugstināties šo zāļu plazmas koncentrācija.	Nav nepieciešama vorikonazola devas pielāgošana. Pacientiem, kas jau lieto omeprazolu 40 mg vai vairāk, uzsākot vorikonazola lietošanu, ieteicams omeprazola devu samazināt uz pusi.
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi* [<i>CYP3A4 substrāts; CYP2C19 inhibitors</i>] Noretisterons/etinilestradiols (1 mg/0,035 mg vienreiz dienā)	Etinilestradiols C_{max} ↑ 36% Etinilestradiols AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterons C_{max} ↑ 15% Noretisterons AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazols C_{max} ↑ 14% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 46%	Papildus ar vorikonazolu saistīto blakusparādību uzraudzībai ieteicama ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem saistīto blakusparādību uzraudzība.
Īsas darbības opiāti [<i>CYP3A4 substrāts</i>] Alfentanils (viena 20 mikrogrami/kg deva, ar vienlaikus naloksonu) Fentanils (5 mikrogrami/kg viena deva)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Alfentanils $AUC_{0-\infty}$ ↑6-kārtīgi Neatkarīgā publicētā pētījumā, Fentanils $AUC_{0-\infty}$ ↑1,34-kārtīgi	Jāapsver alfentanila, fentanila un citu alfentanilam pēc struktūras līdzīgu īsas darbības opiātu, kas metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, sufentanils), devas samazināšana. Ieteicama plašāka un biežāka elpošanas nomākuma un citu, ar opioīdu lietošanu saistītu, blakusparādību uzraudzība.
Statīni (piemēram, lovastatīns) [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ar CYP3A4 starpniecību metabolizētu statīnu plazmas koncentrāciju un izraisīt rabdomiolīzi.	Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un CYP3A4 metabolizētu statīnu lietošanas, jāapsver statīnu devas samazināšana.
Sulfonilurīnvielas atvasinājumi (tajā skaitā, bet ne tikai tolbutamīds, glibizīds, gliburīds) [<i>CYP2C9 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu plazmas koncentrāciju un izraisīt hipoglikēmiju.	Ieteicama rūpīga glikozes koncentrācijas kontrole asinīs. Jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājumu devas samazināšana.

Zāles [<i>Mijiedarbības mehānisms</i>]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
<i>Vinca</i> alkaloidi (tajā skaitā, bet ne tikai vinkristīns un vinblastīns) [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt <i>vinca</i> alkaloidu plazmas koncentrāciju un izraisīt neirotoksisku iedarbību.	Jāapsver <i>vinca</i> alkaloidu devas samazināšana.
Citi HIV proteāzes inhibitori (tajā skaitā, bet ne tikai sahinavīrs, amprenavīrs un nelfinavīrs)* [<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 nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) (tajā skaitā, bet ne tikai delavirdīns, nevirapīns)* [<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 [<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 (400 mg divreiz dienā) [<i>nespecifisks CYP450 inhibitors un paaugstina kuņģa pH</i>]	Vorikonazols C_{max} ↑ 18% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 23%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Digoksīns (0,25 mg vienreiz dienā) [<i>P-gp substrāts</i>]	Digoksīns C_{max} ↔ Digoksīns AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Indinavīrs (800 mg trīsreiz dienā) [<i>CYP3A4 inhibitors un substrāts</i>]	Indinavīrs C_{max} ↔ Indinavīrs AUC_{τ} ↔ Vorikonazols C_{max} ↔ Vorikonazols AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Makrolīdu grupas antibiotikas Eritromicīns (1 g divreiz dienā) [<i>CYP3A4 inhibitors</i>] Azitromicīns (500 mg vienreiz dienā)	Vorikonazols C_{max} un AUC_{τ} ↔ Vorikonazols C_{max} un AUC_{τ} ↔ Vorikonazola ietekme uz eritromicīnu vai azitromicīnu nav zināma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Mikofenolskābe (viena 1 g deva) [UDP-glikuronistransferāzes substrāts]	Mikofenolskābe C_{max} ↔ Mikofenolskābe AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles [Mijiedarbības mehānisms]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Kortikosteroīdi Prednizolons (viena 60 mg deva) [CYP3A4 substrāts]	Prednizolons C_{max} ↑ 11% Prednizolons $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacienti ar ilgtermiņa vorikonazola un kortikosteroīdu (ieskaitot 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 (150 mg divreiz dienā) [paaugstina kuņģa pH]	Vorikonazols C_{max} un AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pietiekami dati par VFEND lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

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

Grūtniecības laikā nedrīkst lietot VFEND, 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 ekskrecija mātes pienā nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar VFEND, 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

VFEND 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

Zāļu lietošanas drošuma profila kopsavilkums

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

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

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

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

Tabulārs blakusparādību uzskaitījums

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

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

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

Vorikonazola lietošanas laikā reģistrētās nevēlamās blakusparādības:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas		sinusīts	pseudomembranozs kolīts		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		ādas plakanšūnu vēzis (ieskaitot ĀPV <i>in situ</i> jeb Bouena slimību)*,**			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		agranulocitoze ¹ , pancitopēnija, trombocitopēnija ² , leukopēnija, anēmija	kaulu smadzeņu nomākums, limfadenopātija, eozinofilija	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			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Psihiskie traucējumi		depresija, halucinācijas, nemiers, bezmiegs, trauksmainība, apjukums			
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	konvulsijas, sinkope, trīce, hipertonija ³ , parestēzija, miegainība, reibonis	smadzeņu tūska, encefalopātija ⁴ , ekstrapiramidālie traucējumi ⁵ , perifēra neiropātija, ataksija, hipoestēzija, disgeizija	aknu encefalopātija, <i>Guillan-Barré</i> sindroms, nistagms	
Acu bojājumi	redzes traucējumi ⁶	hemorāģija tīklenē	redzes nerva bojājums ⁷ , redzes nerva diska tūska ⁸ , 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 fibrillācija, ventrikulāra ekstrasistole, ventrikulāra tahikardija, pagarināts QT intervāls elektrokardiogram mā, supraventrikulāra tahikardija	<i>Torsades de pointes</i> , pilna atrioventrikulārā blokāde, Hisa kūlīša kājiņu blokāde, nodāla aritmija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija, flebīts	tromboflebīts, limfangīts		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	respirators distress ⁹	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		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji	dzelte, holestātiska dzelte, hepatīts ¹⁰	aknu mazspēja, hepatomegālija, holecistīts, holelitiāze		
Ādas un zemādas audu bojājumi	izsitumi	eksfoliatīvs dermatīts, alopecija, makulopapulozi izsitumi, nieze, eritēma, fototoksicitāte**	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁸ , purpura, nātrene, alergiskais dermatīts, papulozi izsitumi, makulozi izsitumi, ekzēma	toksiska epidermas nekrolīze ⁸ , zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁸ , angioedēma, aktīniskā keratoze*, pseidoporfirija, daudzformu eritēma, psoriāze, zāļu izraisīti izsitumi	norobežota (ādas) sarkanā vilkēde*, vasaras raibumi*, pigmentācija*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		muguras sāpes	artīts, periostīts*,**		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		akūta nieru mazspēja, hematūrija	nieru tubulāra nekroze, proteīnūrija, nefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis	sāpes krūškurvī, sejas tūska ¹¹ , 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

¹ Ietver febrilo neitropēniju un neitropēniju.

² Ietver imūntrombocitopēnisku purpuru.

³ Ietver sprandas sfīvumu un tetāniju.

⁴ Ietver hipoksisku išēmisku encefalopātiju un metabolisko encefalopātiju.

⁵ Ietver akatīziju un parkinsonismu.

⁶ Skatīt 4.8. apakšpunktā sadaļu "Redzes traucējumi".

⁷ Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par ilgstošu optisko neirītu. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁸ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁹ Ietver aizdusu un aizdusu slodzes laikā.

¹⁰ Ietver zāļu izraisītus aknu bojājumus, toksisko hepatītu, hepatocelulārus bojājumus un hepatotoksicitāti.

¹¹ Ietver priororbitālo tūsku, lūpu tūsku un mutes tūsku.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Redzes traucējumi

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

Darbības mehānisms nav zināms, taču jādomā, 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.

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

Ādas reakcijas

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

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

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

Aknu funkcionālie rādītāji

Vorikonazola klīniskās programmas ietvaros transamināžu līmeņa paaugstināšanās >3 x ANR (ne vienmēr kā nevēlama blakusparādība) kopumā reģistrēta 18,0% (319/1768) pieaugušo un 25,8% (73/283) pediatrisko pacientu, kas saņēma vorikonazolu apkopotās terapeitiskās un profilakses ārstēšanās ietvaros. Patoloģiskās novirzes aknu funkcionālajos testos var būt sakarā ar paaugstinātu koncentrāciju plazmā un/vai lielākām devām. Vairākumā gadījumu aknu testi normalizējās, vai nu turpinot terapiju bez devu pielāgošanas, vai arī pēc devu pielāgošanas, ieskaitot terapijas pārtraukšanu.

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

Profilakse

Atklātā, salīdzinošā daudzcentru pētījumā, salīdzinot vorikonazolu ar itrakonazolu kā primārās profilakses zāles pieaugušiem un pusaudžu alogēnu *HSCT* saņēmējiem bez iepriekšēji pierādītas vai iespējamās ISI, zāļu lietošanas pilnīga pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ ir ziņota 39,3%

subjektu vorikonazola grupā, salīdzinot ar 39,6% subjektu itrakonazola grupā. Terapijas laikā parādījušos aknu darbību ietekmējošo nevēlamo blakusparādību dēļ 50 subjektiem (21,4%), kuri tika ārstēti ar vorikonazolu, un 18 subjektiem (7,1%), kuri tika ārstēti ar itrakonazolu, bija pilnībā jāpārtrauc pētījuma zāļu lietošana.

Pediātriskā populācija

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos notikuši 3 nejaušas pārdozēšanas gadījumi. Tie visi gadījušies pediātrijas praksē, kad bērni saņēmuši līdz piecām reizēm lielāku devu nekā vorikonazola ieteicamā 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. Pārdozēšanas gadījumā var izmantot hemodialīzi, lai paātrinātu vorikonazola izdalīšanos no organisma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretsēnīšu līdzekļi, 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 vidējie rādītāji 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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* un *Trichosporon spp.*, ieskaitot *T. beigeli* infekciju.

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

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

Robežkoncentrācijas

Pirms terapijas jāpaņem paraugi 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 pretsēnīšu jutīguma noteikšana, MIK rezultātus var interpretēt, izmantojot Eiropas Antibakteriālās uzņēmības testēšanas komitejas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)) izstrādātās robežkoncentrācijas.

EUCAST robežkoncentrācijas

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

¹ Ģintis ar MIK lielumu virs jutīgs/ daļēji jutīgs (S/I) robežpunkta ir retas vai nav ziņotas. Jebkura izolāta pretsēnīšu identifikācijas un jutīguma noteikšanas testi jāatkārto, un apstiprināta rezultāta gadījumā izolāts jānosūta uz kontroles laboratoriju. Kamēr nav pierādījumu par klīnisko atbildes reakciju apstiprinātajiem izolātiem, pašreizējā rezistences robežpunkta, tie ir jāziņojo 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.

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

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

⁴ 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”.

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

⁶ Ar sugām nesaistītā robežkoncentrācija nav noteikta.

Klīniskie pētījumi

Šajā sadaļā veiksmlīgs iznākums definēts kā pilnīgs vai daļējs efekts.

Aspergillus infekcijas – iedarbīgums aspergillozes pacientiem ar sliktu prognozi

Vorikonazolam *in vitro* piemīt fungicīda aktivitāte pret *Aspergillus spp.* Vorikonazola iedarbīgums un labvēlīgā ietekme uz dzīves ilgumu salīdzinājumā ar parasti izmantoto amfoteriīnu B akūtas invazīvas aspergillozes primārai terapijai pierādīta atklātā, randomizētā, vairākcetru pētījumā, kura gaitā 12 nedēļas ilgu terapiju saņēma 277 pacienti ar nomāktu imunitāti.

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

Labs kopējais efekts (visu sākumstāvoklī konstatēto, ar aspergillozi saistīto simptomu, pazīmju, RTG/bronhoskopiskās patoloģijas pilnīga vai daļēja izzušana) novērots 53% ar vorikonazolu ārstēto

pacientu, kamēr kontrolgrupā – 31% pacientu. 84 dienas izdzīvojušo skaits vorikonazola grupā bija statistiski pārliecinoši augstāks nekā kontrolgrupā, turklāt gan pēc dzīves ilguma, gan pēc laika intervāla līdz terapijas pārtraukšanai toksicitātes dēļ vorikonazola terapijai kā klīniski, tā statistiski bija labāki rezultāti.

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

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

Kandidēmija pacientiem bez neitropēnijas

Atklātā salīdzinošā pētījumā tika novērota vorikonazola efektivitāte kandidēmijas primārā terapijā salīdzinājumā ar režīmu, kur pēc amfotericīna B lietoja flukonazolu. Pētījumā tika iekļauti trīs simti septiņdesmit pacienti bez neitropēnijas (vecumā virs 12 gadiem) ar dokumentētu kandidēmiju, no tiem 248 tika ārstēti ar vorikonazolu. Deviņiem subjektiem vorikonazola grupā un 5 amfotericīna B, kam sekoja flukonazols, grupā tika pierādīta arī mikoloģiska dziļo audu infekcija. Pacienti ar nieru mazspēju no pētījuma tika izslēgti. Vidējais ārstēšanas ilgums abās grupās bija 15 dienas. Primārajās analīzēs, 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 analīzē sekmīga atbilde tika saņemta no 41% pacientu abās terapijas grupās.

Sekundārajā analīzē, 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.

<i>Laika punkts</i>	<i>Vorikonazols (N=248)</i>	<i>Amfotericīns B → flukonazols (N=122)</i>
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 sekojošiem reti fungāliem patogēniem.

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. proliferans* infekciju (abos gadījumos daļēja reakcija). Bez tam 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 *HSC T* saņēmējiem bez iepriekš pierādītas vai iespējamās ISI

Vorikonazols tika salīdzināts ar itrakonazolu kā primārās profilakses zāles atvērtā, salīdzinošā daudzcentru pētījumā pieaugušiem un pusaudžu alogēnu *HSC T* saņēmējiem bez iepriekš pierādītas vai iespējamās ISI. Par panākumu noteica spēju turpināt pētījuma zāļu lietošanu profilaksei 100 dienas pēc *HSC T* (bez pārtraukuma, kas ilgst >14 dienas) un izdzīvošanu 180 dienas pēc *HSC T* bez pierādītas vai iespējamās ISI. Modificētā ārstēšanai paredzētās populācijas grupā (*modified-intent-to-treat – MITT*) iekļāva 465 alogēnu *HSC T* saņēmējus, no kuriem 45% bija akūta mieloleikoze (AML). 58% pacientu no visiem ievēroja mieloablatīvas terapijas shēmas. Profilakse ar pētījuma zālēm tika uzsākta uzreiz pēc *HSC T*: 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 mērķa kritēriji ir uzskaitīti tabulā:

Pētījuma mērķa kritēriji	Vorikonazols N=224	Itrakonazols N=241	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)	P vērtība
Panākumi 180. dienā*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4 (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Panākumi 100. dienā	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Pētījuma zāles lietotas profilaksei vismaz 100 dienas	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6 (5,6%; 23,5%)	0,0015
Izdzīvojušie līdz 180. dienai	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība līdz 180. dienai	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība līdz 100. dienai	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8 (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība pētījuma zāļu lietošanas laikā	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6; 0,2%)	0,0813

* Primārais pētījuma mērķa kritērijs.

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

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

AML

Pētījuma mērķa kritēriji	Vorikonazols (N=98)	Itrakonazols (N=109)	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)
Pēc zāļu ievadīšanas attīstījusies 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 mērķa kritērijs.

** Izmantojot 5% robežu, neparādās mazāka efektivitāte.

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

Mieloablatīvās terapijas shēmas

Pētījuma mērķa kritērijs	Vorikonazols (N=125)	Itrakonazols (N=143)	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)
Pēc zāļu ievadīšanas attīstījusies 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 mērķa kritērijs.

** 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 mērķa kritērijs 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.

Pediātriskā populācija

Piecdesmit trīs pediātriskie pacienti vecumā no 2 līdz <18 gadiem saņēma vorikonazolu divos prospektīvos, atklātos, nesalīdzinošos daudzcentru klīniskajos pētījumos. Vienā pētījumā piedalījās 31 pacients ar iespējamu, pierādītu vai varbūtēju invazīvu aspergillozi (IA), kur 14 no šiem pacientiem bija pierādīta vai varbūtēja IA, un šie pacienti tika ietverti MITT efektivitātes analizē. Otrajā pētījumā piedalījās 22 pacienti ar invazīvu kandidozi, tostarp kandidēmiju (ICC) un barības vada kandidozi (EC), kam bija nepieciešama primārā vai glābjošā terapija, un 17 no šiem pacientiem tika ietverti MITT efektivitātes analizē. 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 slietnis, proti, 500 ms.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais farmakokinētiskais raksturojums

Vorikonazola farmakokinētika pētīta veseliem cilvēkiem, atsevišķās populācijās un slimniekiem. Pacienti ar aspergillozes risku (tie galvenokārt bija pacienti ar limfātisko vai hemopoētisko audu ļaundabīgām neoplazmām), 14 dienas lietojot 200 mg vai 300 mg divas reizes dienā *per os*, novērotie farmakokinētiskie raksturlielumi, proti, straujas un pastāvīgas uzsūkšanās, 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_{τ}) 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 *iv* vai perorālo piesātinājuma devu režīmu, līdzsvara koncentrācijai tuva koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24 stundu laikā. Ja neizmanto piesātinājuma devu, bet divas reizes dienā ievada multiplas devas, akumulācija un vorikonazola līdzsvara koncentrācija plazmā lielākai daļai pacientu tiek 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_{τ} – par 24%. Kuņģa pH maiņa neietekmē vorikonazola uzsūkšanos.

Izkliede

Līdzsvara koncentrācijā vorikonazola izklijes tilpums ir 4,6 l/kg, kas norāda uz ekstensīvu izklijēšanu 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 veseliem eiropiešiem un japāņiem konstatēts, ka cilvēki ar vāju spēju metabolizēt vorikonazolu pakļauti caurmērā četras reizes lielākai iedarbībai (AUC_{τ}) nekā viņu tautieši homozigoti, kuri metabolizē intensīvi. Cilvēkiem, kuriem ir heterozigoti pārmantots ekstensīvs metabolisms, vorikonazola iedarbība vidēji ir 2 reizes lielāka nekā viņu homozigotiem ekstensīvi metabolizējošiem līdziniekiem.

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

Eliminācija

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

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

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

Farmakokinētika atsevišķās pacientu grupās

Dzimums

Pēc multiplu perorālu devu pētījuma datiem, jaunām veselām sievietēm C_{max} bija par 83% un AUC_{τ} – par 113% lielāks nekā veseliem jauniem vīriešiem (18–45 gadu vecumā). Tajā pašā pētījumā, salīdzinot veselus gadus vecākus vīriešus un sievietes (≥ 65 gadi), netika novērotas nozīmīgas C_{max} un AUC_{τ} 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_{τ} veseliem gados vecākiem (≥ 65 gadi) vīriešiem bija attiecīgi par 61% un 86% lielāks nekā jauniem (18–45 gadus veciem) veseliem vīriešiem. Nozīmīgas C_{max} un AUC_{τ} atšķirības starp veselām gados vecākām (≥ 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).

Pediatriskā populācija

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

Farmakokinētisko datu salīdzinājums pediatrikā un pieaugušo populācijā liecina, ka prognozētā kopējā iedarbība (AUC_{τ}) bērniem pēc intravenozas piesātinājuma devas 9 mg/kg ievadīšanas bija līdzīga kā intravenozas piesātinājuma devas 6 mg/kg ievadīšanas pieaugušajiem. Prognozētā kopējā iedarbība bērniem pēc intravenozas balstdevas ievadīšanas pa 4 un 8 mg/kg divas reizes dienā bija līdzīga kā pēc *i.v.* zāļu ievadīšanas pieaugušiem attiecīgi pa 3 un 4 mg/kg divas reizes dienā. Prognozētā kopējā iedarbība bērniem pēc iekšķīgas balstdevas lietošanas pa 9 mg/kg (maksimāli 350 mg) divas reizes dienā bija līdzīga kā pieaugušajiem pēc 200 mg iekšķīgas devas lietošanas divas

reizes dienā. Intravenozi ievadīta deva 8 mg/kg nodrošinās aptuveni 2 reizes lielāku vorikonazola iedarbību nekā iekšķīgi lietota 9 mg/kg deva.

Augstāka intravenozā balstdeva pediatriem pacientiem, salīdzinājumā ar pieaugušajiem, atspoguļo augstāku eliminācijas kapacitāti pediatriem 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 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

Atsevišķas perorālas (200 mg) devas pētījumā, kas aptvēra pacientus ar normālu nieru funkciju un pacientus ar nieru funkcijas traucējumiem no vieglas (kreatinīna klīrenss 41–60 ml/min) līdz smagai pakāpei (kreatinīna klīrenss <20 ml/min), nieru mazspēja būtiski neietekmēja vorikonazola farmakokinētiku. Pacientiem ar dažādām nieru mazspējas pakāpēm vorikonazola saistīšanās ar olbaltumvielām bija līdzīga (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas atsevišķas devas (200 mg) *per os* pacientiem ar vieglas vai mērenas pakāpes aknu cirozi (A un B klase pēc *Child-Pugh*) AUC_τ 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_τ 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. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vorikonazola atkārtotu devu toksicitātes pētījumos konstatēts, ka mērķorgāns ir aknas. Hepatotoksiskā ietekme radās pie tādas pašas iedarbības plazmā kāda tiek 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 drošību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts
Preželatinizēta ciete
Nātrija kroskarmeloze
Povidons
Magnija stearāts

Apvalks:

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Laktozes monohidrāts
Glicerīna triacetāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/ alumīnija folijas blisteri kartona kastītēs ar 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 vai 100 apvalkotām tabletēm.

PVH/alumīnija/PVH/PVDH blisteri kartona kastītēs ar 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 vai 100 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

VFEND 50 mg apvalkotās tabletes

EU/1/02/212/001-009

EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg apvalkotās tabletes

EU/1/02/212/013-021

EU/1/02/212/037-045

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 19. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 21. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pēc izšķīdināšanas katrs mililitrs šķīduma satur 10 mg vorikonazola. Pēc izšķīdināšanas nepieciešama tālāka atšķaidīšana.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 221 mg nātrija.

Katrs flakons satur 3200 mg ciklodekstrīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai: balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Invazīvas aspergillozes ārstēšanai.

Kandidēmijas ārstēšanai pacientiem bez neitropēnijas.

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

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

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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

Ieteicams VFEND ievadīt ne ātrāk kā 3 mg/kg stundā 1 līdz 3 stundu ilgās infūzijas veidā.

VFEND ir pieejams arī kā 50 mg un 200 mg apvalkotās tabletes un 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Terapija

Pieaugušie

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

Sīkāka informācija par ieteicamām devām sniegta tabulā:

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

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

Terapijas ilgums

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

Devu pielāgošana (pieaugušajiem)

Ja pacients nespēj panest intravenozu ārstēšanu ar devu 4 mg/kg divas reizes dienā, deva jāsamazina līdz 3 mg/kg divas reizes dienā.

Ja pacienta atbildes reakcija uz terapiju ir nepietiekama, balstdevu var palielināt līdz 300 mg divas reizes dienā *per os*. Pacientiem ar ķermeņa svaru 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 svaru (vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa svaru <50 kg)

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

Ieteicamās devas ir sekojošas:

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

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

<17 gadiem.

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

Visi pārējie pusaudži (12 līdz 14 gadus veci ar ķermeņa svaru ≥ 50 kg; 15 līdz 17 gadus veci, neatkarīgi no ķermeņa svara)

Vorikonazola devas jānozīmē kā pieaugušajiem.

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

Ja pacienta atbildes reakcija uz terapiju nav pietiekama, intravenozo devu var palielināt ar soli 1 mg/kg. Ja pacients terapiju nepanes, intravenozo devu samazina ar soli 1 mg/kg.

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

Profilakse pieaugušajiem un bērniem

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

Devas

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

Profilakses ilgums

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

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

Turpmākie norādījumi attiecas gan uz ārstēšanu, gan profilaksi.

Devu pielāgošana

Ja, lietojot profilaksei, zāles nav efektīvas vai ja parādās ar terapiju saistītas nevēlamas blakusparādības, devu pielāgošana nav ieteicama. Ja parādās ar terapiju saistītas nevēlamas blakusparādības, ir jāapsver vorikonazola lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretsēnīšu līdzekļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Devu pielāgošana, lietojot ar citām zālēm

Rifabutīnu vai fenitoīnu var lietot kopā ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdevu palielina līdz 5 mg/kg un lieto intravenozi 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 pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar mērenas vai smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss <50 ml/min) notiek šķīdinātāja SBECD akumulācija. Šiem pacientiem jāizvēlas vorikonazola perorālā forma, izņemot gadījumus, kad ir pamats uzskatīt, ka efekts no *iv* 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.

Infūzijas šķīduma 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 VFEND lietošanas drošību 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

VFEND drošums un efektivitāte bērniem līdz 2 gadu vecumam nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktos, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

VFEND jāšķīdina un jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu) pirms ievadīšanas *iv* infūzijas veidā. Tas nav paredzēts *bolus* injekcijai.

4.3. Kontrindikācijas

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

Vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substrātu, terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoziīdu, 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 nalokseola 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 VFEND 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 hepatītu, holestāzi un strauji progresējošu aknu mazspēju, arī letālus gadījumus). Toksiska ietekme uz aknām novērota galvenām kārtām 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, funkcija normalizējās.

Aknu funkcijas uzraudzība

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar VFEND, ir uzmanīgi jāuzrauga, lai viņiem nerastos toksisks aknu bojājums. Klīniskajā uzraudzībā ir jāiekļauj aknu darbības laboratorisks izvērtējums (sevišķi ASAT un ALAT), uzsākot ārstēšanu ar VFEND, 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, VFEND lietošana ir jāpārtrauc, ja vien pacienta ārstēšanas riska–ieguvumu medicīniskais novērtējums neattiecināto zāļu lietošanas turpināšanu.

Aknu funkcijas uzraudzība ir jāveic gan bērniem, gan pieaugušajiem.

Nopietnas dermatoloģiskas blakusparādības

- Fototoksicitāte
Bez tam VFEND lietošana tiek saistīta ar fototoksicitāti, tostarp tādām reakcijām kā vasaras raibumi, pigmentācija un aktīniskā keratoze, un pseidoporfīriju. Vienlaicīgi lietojot fotosensibilizējošus līdzekļus (piemēram, metotreksātu u. c.), var paaugstināties ādas reakciju/toksicitātes risks. VFEND 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 VFEND lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretēnīšu līdzekļu lietošana, un pacients jānosūta pie dermatologa. Ja VFEND 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, VFEND lietošana ir jāpārtrauc (skatīt zemāk “Ilgstoša ārstēšana”).
- Smagas nevēlamas ādas reakcijas
Vorikonazola lietošanas laikā tika ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR), piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kā arī zāļu izraisītu reakciju 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, vorikonazola lietošana jāpārtrauc.

Ar virsnieru dziedzeriem saistītas nevēlamas blakusparādības

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

par Kušinga sindromu ar vai bez sekojošas virsnieru mazspējas.

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

Ilgstoša ārstēšana

Lietojot ilgtermiņā (terapijai vai profilaksei), ilgāk nekā 180 dienas (6 mēnešus), ir jāveic rūpīgs ieguvumu un risku novērtējums, un tādēļ ārstiem būtu jāapsver nepieciešamība ierobežot VFEND 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 VFEND 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, VFEND 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 VFEND, 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 VFEND terapijas laikā. Šajā klīniskajā situācijā jāapsver amilāzes un lipāzes līmeņa noteikšana serumā.

Pediatriskā populācija

Vorikonazola lietošanas drošums un efektivitāte bērniem, jaunākiem par 2 gadiem, pagaidām nav pierādīta (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktus). Vorikonazols ir paredzēts lietošanai 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 periosīts), jāapsver vorikonazola lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretsēnīšu 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).

Glasdegibs (CYP3A4 substrāts)

Ir sagaidāms, ka glasdegiba un vorikonazola vienlaicīga lietošana paaugstinās glasdegiba 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).

Everolims (CYP3A4 substrāts, P-gp substrāts)

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

Metadons (CYP3A4 substrāts)

Lietojot vienlaikus vorikonazolu, ieteicams patstāvīgi sekot ar metadonu saistītajām blakusparādībām un toksicitātei, ieskaitot QTc pagarināšanos, jo pēc vorikonazola 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-∞, 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 inhibitori)

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 izvērtēta. Tiek rekomendēta ar vorikonazolu lietošanu saistīto blakusparādību uzraudzība, ja vorikonazolu lieto uzreiz pēc flukonazola (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Nātrijs

Zāles satur 221 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 11% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienā devas pieaugušajam.

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 prehistamīna līdzekļi, hinidīns, cisapriīds, pimoziīds un ivabradīns), vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt zemāk un 4.3. apakšpunktu).

Mijiedarbības tabula

Mijiedarbība starp vorikonazolu un citām zālēm norādīta zemāk redzamajā tabulā.

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

Mijiedarbība tabulā atspoguļota šādā secībā: kontrindikācijas, nepieciešama devas pielāgošana un rūpīga klīniska un/vai bioloģiska uzraudzība un, visbeidzot, nav nozīmīgas farmakokinētiskas

mijiedarbības, bet varētu būt klīniska interese šajā terapijas jomā.

Zāles [<i>Mijiedarbības mehānisms</i>]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Astemizols, cisaprīds, pimozīds, hinidīns, terfenadīns un ivabradīns [<i>CYP3A4 substrāti</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, paaugstināta šo zāļu plazmas koncentrācija var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos un retos gadījumos – <i>torsades de pointes</i> .	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns un ilgstošas iedarbības barbiturāti (tajā skaitā, bet ne tikai fenobarbitāls, mefobarbitāls) [<i>spēcīgs CYP450 inducētājs</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, karbamazepīns un ilgstošas iedarbības barbiturāti var būtiski samazināt vorikonazola plazmas koncentrāciju.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Efavirens (nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori) [<i>CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitors un substrāts</i>] Efavirens 400 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā* Efavirens 300 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā*	 Efavirens C_{max} ↑ 38% Efavirens AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonazols C_{max} ↓ 61% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 77% Salīdzinot ar efavirenu 600 mg vienreiz dienā, Efavirens C_{max} ↔ Efavirens AUC_{τ} ↑ 17% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C_{max} ↑ 23% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 7%	 Vorikonazola standarta devas lietošana ar efavirenu 400 mg vai augstākās devās vienreiz dienā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vorikonazolu drīkst lietot vienlaikus ar efavirenu, ja vorikonazola balstdevu palielina līdz 400 mg divreiz dienā, bet efavirena devu samazina līdz 300 mg vienreiz dienā. Pēc vorikonazola pārtraukšanas jāatsāk lietot efavirena sākotnējo devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Ergotamīna alkaloīdi (tajā skaitā, bet ne tikai ergotamīns un dihidroergotamīns) [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ergotamīna alkaloīdu plazmas koncentrāciju un izraisīt ergotismu.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lurazidons [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt lurazidona koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Naloksegols [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt naloksegola koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Rifabutīns <i>[spēcīgs CYP450 inducētājs]</i> 300 mg vienreiz dienā 300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 350 mg divreiz dienā)* 300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā)*	Vorikonazols C_{max} ↓ 69% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 78% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā Vorikonazols C_{max} ↓ 4% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutīns C_{max} ↑ 195% Rifabutīns AUC_{τ} ↑ 331% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C_{max} ↑ 104% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 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 (600 mg vienreiz dienā) <i>[spēcīgs CYP450 inducētājs]</i>	Vorikonazols C_{max} ↓ 93% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 96%	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Ritonavīrs (proteāzes inhibitors) <i>[spēcīgs CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitors un substrāts]</i> Augsta deva (400 mg divreiz dienā) Zema deva (100 mg divreiz dienā)*	Ritonavīrs C_{max} un AUC_{τ} ↔ Vorikonazols C_{max} ↓ 66% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavīrs C_{max} ↓ 25% Ritonavīrs AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonazols C_{max} ↓ 24% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 39%	Vorikonazola un augstas devas ritonavīra (400 mg un augstāk divreiz dienā) vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). 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 <i>[CYP450 inducētājs; P-gp ierosinātājs]</i> 300 mg trīsreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg viena deva)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Vorikonazols $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Tolvaptāns <i>[CYP3A substrāts]</i>	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt tolvaptāna koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles [Mijiedarbības mehānisms]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Venetoklakss [CYP3A substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt venetoklaksa plazmas koncentrāciju.	Vienlaicīga vorikonazola lietošana ir kontrindicēta 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 (200 mg vienreiz dienā) [CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 substrāts]	Vorikonazols C_{max} ↑ 57% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazols C_{max} nav noteikts. Flukonazols AUC_{τ} nav noteikts.	Vorikonazola un flukonazola devas un/vai biežuma samazināšana, kas varētu novērst šo efektu, nav noteikta. Ja vorikonazolu lieto uzreiz pēc flukonazola, ieteicama ar vorikonazolu saistītu blakusparādību uzraudzība.
Fenitoīns [CYP2C9 substrāts un spēcīgs CYP450 inducētājs] 300 mg vienreiz dienā 300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā) *	Vorikonazols C_{max} ↓ 49% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoīns C_{max} ↑ 67% Fenitoīns AUC_{τ} ↑ 81% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C_{max} ↑ 34% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 39%	Jāizvairās no vorikonazola un fenitoīna vienlaikus lietošanas, ja vien sagaidāmais ieguvums neatsver risku. Ieteicama rūpīga fenitoīna plazmas līmeņa uzraudzība. Fenitoīnu var lietot vienlaikus ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdeva tiek palielināta līdz 5 mg/kg IV divreiz dienā vai no 200 mg līdz 400 mg iekšķīgi divreiz dienā (Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg – 100 mg līdz 200 mg iekšķīgi divreiz dienā) (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Letermovīrs [CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs]	Vorikonazols C_{max} ↓ 39% Vorikonazols AUC_{0-12} ↓ 44% Vorikonazols C_{12} ↓ 51%	Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un letermovīra lietošanas, novērot, vai netiek zaudēta vorikonazola efektivitāte.

Zāles <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Flukloksacilīns <i>[CYP450 induktors]</i>	Ir ziņots par nozīmīgi samazinātu vorikonazola koncentrāciju plazmā.	Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola lietošanas ar flukloksacilīnu, jāuzrauga iespējama vorikonazola efektivitātes zudums (piemēram, veicot zāļu terapeitisko kontroli); var būt nepieciešams palielināt vorikonazola devu.
Glasdegibs <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Lai gan pētījumi nav veikti, sagaidāms, ka vorikonazols paaugstinās glasdegiba 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 tikai aksitinibs, bosutinibs, kabozantinibs, ceritinibs, kobimetinibs, dabrafenibs, dasatinibs, nilotinibs, sunitinibs, ibrutinibs, ribociklīns) <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 Varfarīns (viena 30 mg deva, vienlaikus ar vorikonazolu 300 mg divreiz dienā) <i>[CYP2C9 substrāts]</i> Citi perorālie kumarīni (tajā skaitā, bet ne tikai fenprokumons, acenokumarols) <i>[CYP2C9 un CYP3A4 substrāts]</i>	Protrombīna laiks maksimāli palielinājās apmēram 2 reizes. Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt kumarīnu plazmas koncentrāciju, kas var paaugstināt protrombīna laiku.	Ieteicama rūpīga protrombīna laika vai citu piemērotu antikoagulācijas testu kontrole, antikoagulantu deva attiecīgi jāpielāgo.
Ivakaftors <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ivakaftora plazmas koncentrāciju, radot lielāku nevēlamo blakusparādību risku.	Ieteicams samazināt ivakaftora devu.

Zāles <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
<p>Benzodiazepīni <i>[CYP3A4 substrāti]</i></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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 reizes</p> <p>Neatkarīgā publicētā pētījumā midazolāma C_{max} ↑ 3,8 reizes midazolāma $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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>Jāapsver benzodiazepīnu devas samazināšana.</p>

Zāles [Mijiedarbības mehānisms]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
<p>Imūnsupresanti [CYP3A4 substrāts]</p> <p>Sirolims (viena 2 mg deva)</p> <p>Everolims [arī P-gp substrāts]</p> <p>Ciklosporīns (pacientiem ar stabilu nieru transplantātu, kas ilgstoši lieto ciklosporīnus)</p> <p>Takrolims (viena 0,1 mg/kg deva)</p>	<p>Neatkarīgā publicētā pētījumā, Sirolims C_{max} ↑ 6,6 - kārtīgi Sirolims $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 – kārtīgi</p> <p>Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt everolima koncentrāciju plazmā.</p> <p>Ciklosporīns C_{max} ↑ 13% Ciklosporīns AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolims C_{max} ↑ 117% Takrolims AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Vorikonazola un sirolima vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (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>Pacientiem, kas jau lieto ciklosporīnu, uzsākot vorikonazola lietošanu, ieteicams ciklosporīna devu samazināt uz pusi un rūpīgi kontrolēt ciklosporīna plazmas līmeni. Paaugstināts ciklosporīna līmenis ir saistīts ar nefrotoksicitāti. <u>Pārtraucot vorikonazola lietošanu, ciklosporīna līmenis rūpīgi jākontrolē un jāpaaugstina deva, ja nepieciešams.</u></p> <p>Pacientiem, kas jau lieto takrolimu, uzsākot vorikonazola lietošanu ieteicams takrolima devu samazināt līdz trešdaļai no oriģinālās devas un rūpīgi kontrolēt takrolima plazmas līmeni. Paaugstināts takrolima līmenis ir saistīts ar nefrotoksicitāti. <u>Pārtraucot vorikonazola lietošanu, takrolima līmenis rūpīgi jākontrolē un jāpaaugstina deva, ja nepieciešams.</u></p>
<p>Ilgstošas darbības opiāti [CYP3A4 substrāts]</p> <p>Oksikodons (viena 10 mg deva)</p>	<p>Neatkarīgā publicētā pētījumā, Oksikodons C_{max} ↑ 1,7-kārtīgi Oksikodons $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6- kārtīgi</p>	<p>Jāapsver oksikodona un citu ilgstošas darbības opiātu, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, hidroksidons) devas samazināšana. Var būt nepieciešama bieža ar opiātiem saistīto blakusparādību kontrole.</p>

Zāles <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Metadons (32-100 mg vienreiz dienā) <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	R-metadons (aktīvs) C_{max} ↑ 31% R- metadons (aktīvs) AUC_{τ} ↑ 47% S- metadons C_{max} ↑ 65% S- metadons AUC_{τ} ↑ 103%	Ieteicama bieža ar metadonu saistītu blakusparādību un toksicitātes (tai skaitā pagarināta QTc intervāla) kontrole. Var būt nepieciešams samazināt metadona devu.
Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPIL) <i>[CYP2C9 substrāts]</i>		Ieteicama bieža ar NSPIL saistītu blakusparādību un toksicitātes kontrole. Var būt nepieciešams samazināt NSPIL devu.
Ibuprofēns (viena 400 mg deva)	S- Ibuprofēns C_{max} ↑ 20% S- Ibuprofēns $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%	
Diklofenaks (viena 50 mg deva)	Diklofenaks C_{max} ↑ 114% Diklofenaks $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	
Omeprazols (40 mg vienreiz dienā)* <i>[CYP2C19 inhibitors; CYP2C19 un CYP3A4 substrāts]</i>	Omeprazols C_{max} ↑ 116% Omeprazols AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazols C_{max} ↑ 15% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 41%	Nav nepieciešama vorikonazola devas pielāgošana. Pacientiem, kas jau lieto omeprazolu 40 mg vai vairāk, uzsākot vorikonazola lietošanu, ieteicams omeprazola devu samazināt uz pusi.
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi* <i>[CYP3A4 substrāts; CYP2C19 inhibitors]</i> Noretisterons/etinilestradiols (1 mg/0,035 mg vienreiz dienā)	Etinilestradiols C_{max} ↑ 36% Etinilestradiols AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterons C_{max} ↑ 15% Noretisterons AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazols C_{max} ↑ 14% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 46%	Papildus ar vorikonazolu saistīto blakusparādību uzraudzībai ieteicama ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem saistīto blakusparādību uzraudzība.
Īsas darbības opiāti <i>[CYP3A4 substrāts]</i>		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.
Alfentanils (viena 20 mikrogrami/kg deva, ar vienlaikus naloksonu)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Alfentanils $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-kārtīgi	
Fentanils (5 mikrogrami/kg viena deva)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Fentanils $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-kārtīgi	
Statīni (piemēram, lovastatīns) <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ar CYP3A4 starpniecību metabolizētu statīnu plazmas koncentrāciju un izraisīt rabdomiolīzi.	Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un CYP3A4 metabolizētu statīnu lietošanas, jāapsver statīnu devas samazināšana.

Zāles [<i>Mijiedarbības mehānisms</i>]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Sulfonilurīnvielas atvasinājumi (tajā skaitā, bet ne tikai tolbutamīds, glipizīds, gliburīds) [<i>CYP2C9 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu plazmas koncentrāciju un izraisīt hipoglikēmiju.	Ieteicama rūpīga glikozes koncentrācijas kontrole asinīs. Jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājumu devas samazināšana.
<i>Vinca</i> alkaloidi (tajā skaitā, bet ne tikai vinkristīns un vinblastīns) [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt <i>vinca</i> alkaloidu plazmas koncentrāciju un izraisīt neirotoksisku iedarbību.	Jāapsver <i>vinca</i> alkaloidu devas samazināšana.
Citi HIV proteāzes inhibitori (tajā skaitā, bet ne tikai sahinavīrs, amprenavīrs un nelfinavīrs)* [<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 nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) (tajā skaitā, bet ne tikai delavirdīns, nevirapīns)* [<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 [<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 (400 mg divreiz dienā) [<i>nespecifisks CYP450 inhibitors un paaugstina kuņģa pH</i>]	Vorikonazols C_{max} ↑ 18% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 23%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Digoksīns (0,25 mg vienreiz dienā) [<i>P-gp substrāts</i>]	Digoksīns C_{max} ↔ Digoksīns AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Indinavīrs (800 mg trīsreiz dienā) [<i>CYP3A4 inhibitors un substrāts</i>]	Indinavīrs C_{max} ↔ Indinavīrs AUC_{τ} ↔ Vorikonazols C_{max} ↔ Vorikonazols AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Makrolīdu grupas antibiotikas Eritromicīns (1 g divreiz dienā) <i>[CYP3A4 inhibitors]</i> Azitromicīns (500 mg vienreiz dienā)	Vorikonazols C_{max} un AUC_{τ} ↔ Vorikonazols C_{max} un AUC_{τ} ↔ Vorikonazola ietekme uz eritromicīnu vai azitromicīnu nav zināma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Mikofenolskābe (viena 1 g deva) <i>[UDP-glikuroniltransferāzes substrāts]</i>	Mikofenolskābe C_{max} ↔ Mikofenolskābe AUC_t ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama
Kortikosteroīdi Prednizolons (viena 60 mg deva) <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Prednizolons C_{max} ↑ 11% Prednizolons $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Devas pielāgošana nav nepieciešama. 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 (150 mg divreiz dienā) <i>[paaugstina kuņģa pH]</i>	Vorikonazols C_{max} un AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pietiekami dati par VFEND lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

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

Grūtniecības laikā nedrīkst lietot VFEND, 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 ekskrecija mātes pienā nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar VFEND, 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

VFEND 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

Zāļu lietošanas drošuma profila kopsavilkums

Vorikonazola lietošanas drošuma profils pieaugušajiem pamatojas uz integrētu drošuma datu bāzi, kurā apkopota informācija par vairāk nekā 2000 subjektiem (ieskaitot 1603 pieaugušos, kuri novēroti terapeitiskos pētījumos) un vēl 270 pieaugušajiem, kuri novēroti profilakses pētījumos. Tā ir heterogēna populācija, kas ietver pacientus ar ļaundabīgām asins slimībām, HIV inficētus pacientus ar barības vada kandidozi un refraktārām sēnīšinfekcijām, pacientus bez neitropēnijas, kuriem konstatēta kandidēmija vai aspergilloze, un veselus brīvprātīgos.

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

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

Tabulārs blakusparādību uzskaitījums

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

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

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

Vorikonazola lietošanas laikā reģistrētās nevēlamās blakusparādības:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas		sinusīts	pseudomembranozs kolīts		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		ādas plakanšūnu vēzis (ieskaitot ĀPV <i>in situ</i> jeb Bouena slimību)*,**			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		agranulocitoze ¹ , pancitopēnija, trombocitopēnija ² , 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 ³ , parastēzija, miegainība, reibonis	smadzeņu tūska, encefalopātija ⁴ , ekstrapiramidālie traucējumi ⁵ , perifēra neiropātija, ataksija, hipoestēzija, disgeizija	aknu encefalopātija, <i>Guillan-Barré</i> sindroms, nistagms	
Acu bojājumi	redzes traucējumi ⁶	hemorāģija tīklenē	redzes nerva bojājums ⁷ , redzes nerva diska tūska ⁸ , okulogēniskā krīze, diplopija, sklerīts, blefarīts	redzes nerva atrofija, radzenes apduļķojumi	
Ausu un labirinta bojājumi			hipoakūzija, reibonis, tinnīts		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Sirds funkcijas traucējumi		supraventrikulāra aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikulāra fibrilācija, ventrikulāra ekstrasistole, ventrikulāra tahikardija, pagarināts QT intervāls elektrokardiogramā, supraventrikulāra tahikardija	<i>Torsades de pointes</i> , pilna atrioventrikulārā blokāde, Hisa kūlīša kājiņu blokāde, nodāla aritmija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija, flebīts	tromboflebīts, limfangīts		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	respirators distress ⁹	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 ¹⁰	aknu mazspēja, hepatomegālija, holecistīts, holelitiāze		
Ādas un zemādas audu bojājumi	izsitumi	eksfoliatīvs dermatīts, alopecija, makulopapulozi izsitumi, nieze, eritēma, fototoksicitāte**	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁸ , purpura, nātrene, alergiskais dermatīts, papulozi izsitumi, makulozi izsitumi, ekzēma	toksiska epidermas nekrolīze ⁸ , zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁸ , angioedēma, aktīniskā keratoze*, pseidoporfīrija, daudzformu eritēma, psoriāze, zāļu izraisīti izsitumi	norobežota (ādas) sarkanā vilkēde*, vasaras raibumi*, pigmentācija*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		muguras sāpes	artrīts, periostīts*,**		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		akūta nieru mazspēja, hematūrija	nieru tubulāra nekroze, proteīnūrija, nefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis	sāpes krūškurvī, sejas tūska ¹¹ , 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

¹ Ietver febrilo neitropēniju un neitropēniju.

² Ietver imūntrombocitopēnisku purpuru.

³ Ietver sprandas stīvumu un tetāniju.

⁴ Ietver hipoksisku išēmisku encefalopātiju un metabolisko encefalopātiju.

⁵ Ietver akatīziju un parkinsonismu.

⁶ Skatīt 4.8. apakšpunktā sadaļu "Redzes traucējumi".

⁷ Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par ilgstošu optisko neiřītu. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁸ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁹ Ietver aizdusu un aizdusu slodzes laikā.

¹⁰ Ietver zāļu izraisītus aknu bojājumus, toksisko hepatītu, hepatocelulārus bojājumus un hepatotoksicitāti.

¹¹ Ietver priororbitālo tūsku, lūpu tūsku un mutes tūsku.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Redzes traucējumi

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

Darbības mehānisms nav zināms, taču jādomā, ka šo blakusparādību rašanās vieta ir tīklene.

Pētījumā par vorikonazola ietekmi uz tīklenes funkciju, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, vorikonazols samazināja elektrotinogrammas (ERG) viļņu amplitūdu. ERG ir tīklenes elektropotenciālu pieraksts. ERG pārmaiņas 29 dienas ilgas terapijas laikā neprogresēja un pilnībā izzuda, beidzot lietot vorikonazolu.

Pēcreģistrācijas periodā ir aprakstītas ilgstošas ar redzi saistītas blakusparādības (skatīt

4.4. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

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

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

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

Aknu funkcionālie rādītāji

Vorikonazola klīniskās programmas ietvaros transamināžu līmeņa paaugstināšanās $>3 \times$ 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 *iv* infūzijas laikā veselīgiem cilvēkiem novērotas tādas anafilaktoīda tipa reakcijas kā pietvīkums, 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 itrakonazolu kā primārās profilakses zāles pieaugušiem un pusaudžu alogēnu *HSCT* saņēmējiem bez iepriekšēji pierādītas vai iespējamās ISI, zāļu lietošanas pilnīga pārtraukšana nevēlamu blakusparādību dēļ ir ziņota 39,3% subjektu vorikonazola grupā, salīdzinot ar 39,6% subjektu itrakonazola grupā. Terapijas laikā parādījušos aknu darbību ietekmējošo nevēlamo blakusparādību dēļ 50 subjektiem (21,4%), kuri tika ārstēti ar vorikonazolu, un 18 subjektiem (7,1%), kuri tika ārstēti ar itrakonazolu, bija pilnībā jāpārtrauc pētījuma zāļu lietošana.

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 profilakses (183) un terapeitiskās (105) ārstēšanas ietvaros. Vorikonazola drošums tika arī pētīts vēl 158 pediatrikiem pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem līdzietīgas zāļu lietošanas 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 līdzietīgas zāļu lietošanas 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). Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par pankreatīta gadījumiem pediatriem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

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 *iv* deva. Ziņots tikai par vienu blakusparādību – 10 minūtes ilgu fotofobiju.

Antidots pret vorikonazolu nav zināms.

Vorikonazols izdalās hemodialīzes ceļā ar klīrensu 121 ml/min. *Iv* infūza šķīdums SBEDD hemodialīzes ceļā izvadās ar klīrensu 55 ml/min. Pārdozēšanas gadījumā var izmantot hemodialīzi, lai pātrinātu vorikonazola un SBEDD izdalīšanos no organisma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretsēnīšu līdzekļi, 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 vidējie rādītāji 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 drošība

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; skatīt tālāk sadaļu par klīnisko pieredzi) aptver šādu sēnīšinfekciju atsevišķus gadījumus: *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, ieskaitot *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* un *Trichosporon spp.*, ieskaitot *T. beigeli* infekciju.

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

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

Robežkoncentrācijas

Pirms terapijas jāpaņem paraugi 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 pretsēnīšu jutīguma noteikšana, MIK rezultātus var interpretēt, izmantojot Eiropas Antibakteriālās uzņēmības testēšanas komitejas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*) izstrādātās robežkoncentrācijas.

EUCAST robežkoncentrācijas

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

¹ 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 apstiprinātiem 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.

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

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

⁴ 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”.

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

⁶ Ar sugām nesaistītā robežkoncentrācija nav noteikta.

Klīniskie pētījumi

Šajā sadaļā veiksmeņu iznākums definēts kā pilnīgs vai daļējs efekts.

Aspergillus infekcijas – iedarbīgums aspergillozes pacientiem ar sliktu prognozi

Vorikonazolam *in vitro* piemīt fungicīda aktivitāte pret *Aspergillus spp.* Vorikonazola iedarbīgums un labvēlīgā ietekme uz dzīves ilgumu salīdzinājumā ar parasti izmantoto amfotericīnu B akūtas invazīvas aspergillozes primārai terapijai pierādīta atklātā, randomizētā, vairākcetru pētījumā, kura gaitā 12 nedēļas ilgu terapiju saņēma 277 pacienti ar nomāktu imunitāti. Vorikonazols tika ievadīts intravenozi ar piesātinošo devu 6 mg/kg ik pēc 12 stundām pirmo 24 stundu laikā, ārstēšanu turpinot ar uzturošo devu 4 mg/kg ik pēc 12 stundām vismaz 7 dienas. Vēlāk terapiju varēja turpināt ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām pa 200 mg ik pēc 12 stundām. Vidējais intravenozā vorikonazola lietošanas ilgums bija 10 dienas (robežās no 2 līdz 85 dienām). Pēc intravenozā vorikonazola lietošanas vidējais perorālā vorikonazola lietošanas ilgums bija 76 dienas (robežās no 2 līdz 232 dienām).

Labs kopējais efekts (visu sākumstāvoklī konstatēto, ar aspergillozi saistīto simptomu, pazīmju, RTG/bronhoskopiskās patoloģijas pilnīga vai daļēja izzušana) novērots 53% ar vorikonazolu ārstēto pacientu, kamēr kontrolgrupā – 31% pacientu. 84 dienas izdzīvojušo skaits vorikonazola grupā bija statistiski pārliecinoši augstāks nekā kontrolgrupā, turklāt gan pēc dzīves ilguma, gan pēc laika

intervāla līdz terapijas pārtraukšanai toksicitātes dēļ vorikonazola terapijai kā klīniski, tā statistiski bija labāki rezultāti.

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

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

Kandidēmija pacientiem bez neitropēnijas

Atklātā salīdzinošā pētījumā tika novērota vorikonazola efektivitāte kandidēmijas primārā terapijā salīdzinājumā ar režīmu, kur pēc amfotericīna B lietoja flukonazolu. Pētījumā tika iekļauti trīs simti septiņdesmit pacienti bez neitropēnijas (vecumā virs 12 gadiem) ar dokumentētu kandidēmiju, no tiem 248 tika ārstēti ar vorikonazolu. Deviņiem subjektiem vorikonazola grupā un 5 amfotericīna B, kam sekoja flukonazols, grupā tika pierādīta arī mikoloģiska dziļo audu infekcija. Pacienti ar nieru mazspēju no pētījuma tika izslēgti. Vidējais ārstēšanas ilgums abās grupās bija 15 dienas. Primārajās analizēs, pēc Datu Izvērtēšanas Komitejas (DIK) novērtējuma, tika sasniegta izārstēšanās/uzlabošānās 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.

<i>Laika punkts</i>	<i>Vorikonazols</i> (N=248)	<i>Amfotericīns B</i> → <i>flukonazols</i> (N=122)
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 sekojošiem retiem fungāliem patogēniem.

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). Bez tam 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 mieloablatīvas 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 mērķa kritēriji ir uzskaitīti tabulā:

Pētījuma mērķa kritēriji	Vorikonazols N=224	Itrakonazols N=241	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)	P vērtība
Panākumi 180. dienā*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4 (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Panākumi 100. dienā	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Pētījuma zāles lietotas profilaksei vismaz 100 dienas	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6 (5,6%; 23,5%)	0,0015
Izdzīvojušie līdz 180. dienai	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība līdz 180. dienai	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība līdz 100. dienai	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8 (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība pētījuma zāļu lietošanas laikā	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6; 0,2%)	0,0813

* Primārais pētījuma mērķa kritērijs.

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

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

AML

Pētījuma mērķa kritēriji	Vorikonazols (N=98)	Itrakonazols (N=109)	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)
Pēc zāļu ievadīšanas attīstījusies 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 mērķa kritērijs.

** Izmantojot 5% robežu, neparādās mazāka efektivitāte.

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

Mieloablatīvās terapijas shēmas

Pētījuma mērķa kritēriji	Vorikonazols (N=125)	Itrakonazols (N=143)	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)
Pēc zāļu ievadīšanas attīstījusies 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 mērķa kritērijs.

** 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 mērķa kritērijs 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.

Pediātriskā populācija

Piecdesmit trīs pediātriski pacienti vecumā no 2 līdz <18 gadiem saņēma vorikonazolu divos prospektīvos, atklātos, nesalīdzinošos daudzcentru klīniskajos pētījumos. Vienā pētījumā piedalījās 31 pacients ar iespējamu, pierādītu vai varbūtēju invazīvu aspergillozi (IA), kur 14 no šiem pacientiem bija pierādīta vai varbūtēja IA, un šie pacienti tika ietverti MITT efektivitātes analizē. Otrajā pētījumā piedalījās 22 pacienti ar invazīvu kandidozi, tostarp kandidēmiju (ICC) un barības vada kandidozi (EC), kam bija nepieciešama primārā vai glābjošā terapija, un 17 no šiem pacientiem tika ietverti MITT efektivitātes analizē. 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 slietnis, proti, 500 ms.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais farmakokinētiskais raksturojums

Vorikonazola farmakokinētika pētīta veseliem cilvēkiem, atsevišķās populācijās un slimniekiem. Pacienti ar aspergillozes risku (tie galvenokārt bija pacienti ar limfātisko vai hemopoētisko audu ļaundabīgām neoplazmām), 14 dienas lietojot 200 mg vai 300 mg divas reizes dienā *per os*, novērotie farmakokinētiskie raksturlielumi, proti, straujas un pastāvīgas uzsūkšanās, 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 τ) 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 *iv* vai perorālo piesātinājuma devu režīmu, līdzsvara koncentrācijai tuva koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24 stundu laikā. Ja neizmanto piesātinājuma devu, bet divas reizes dienā ievada multiplas devas, akumulācija un vorikonazola līdzsvara koncentrācija plazmā lielākai daļai pacientu tiek 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 τ – par 24%. Kuņģa pH maiņa neietekmē vorikonazola uzsūkšanos.

Izkliede

Līdzsvara koncentrācijā vorikonazola izklijes tilpums ir 4,6 l/kg, kas norāda uz ekstensīvu izklijes 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 veseliem eiropiešiem un japāņiem konstatēts, ka cilvēki ar vāju spēju metabolizēt vorikonazolu pakļauti caurmērā četras reizes lielākai iedarbībai (AUC τ) nekā viņu tautieši homozigoti, kuri metabolizē intensīvi. Cilvēkiem, kuriem ir heterozigoti pārmantots ekstensīvs metabolisms, vorikonazola iedarbība vidēji ir 2 reizes lielāka nekā viņu homozigotiem ekstensīvi metabolizējošiem līdziniekiem.

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

Eliminācija

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

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

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

Farmakokinētika atsevišķās pacientu grupās

Dzimums

Pēc multiplu perorālu devu pētījuma datiem, jaunām veselām sievietēm C_{max} bija par 83% un $AUC \tau$ – par 113% lielāks nekā veselām jauniem vīriešiem (18–45 gadu vecumā). Tajā pašā pētījumā, salīdzinot veselus gados vecākus vīriešus un sievietes (≥ 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 $AUC \tau$ veselām gados vecākiem (≥ 65 gadi) vīriešiem bija attiecīgi par 61% un 86% lielāks nekā jauniem (18–45 gadus veciem) veselām vīriešiem. Nozīmīgas C_{max} un $AUC \tau$ atšķirības starp veselām gados vecākām (≥ 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. τ) bērniem pēc intravenozas piesātinājuma devas 9 mg/kg ievadīšanas bija līdzīga kā intravenozas piesātinājuma devas 6 mg/kg ievadīšanas pieaugušajiem. Prognozētā kopējā iedarbība bērniem pēc intravenozas balstdevas ievadīšanas pa 4 un 8 mg/kg divas reizes dienā bija līdzīga kā pēc i.v. zāļu ievadīšanas pieaugušiem attiecīgi pa 3 un 4 mg/kg divas reizes dienā. Prognozētā kopējā iedarbība bērniem pēc iekšķīgas balstdevas lietošanas pa 9 mg/kg (maksimāli 350 mg) divas reizes dienā bija līdzīga kā pieaugušajiem pēc 200 mg iekšķīgas devas lietošanas divas reizes dienā. Intravenozi ievadīta deva 8 mg/kg nodrošinās aptuveni 2 reizes lielāku vorikonazola iedarbību nekā iekšķīgi lietota 9 mg/kg deva.

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

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

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar mērenas vai smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna līmenis serumā >25 mg/dl) notiek šķīdinātāja 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 τ 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 τ 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 drošību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

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

Iv infūzijas šķīduma 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 *iv* formu, jāņem vērā, ka tai piemīt hipersensibilizācijas potenciāls. Genotoksiskuma un reprodukcijas standartpētījumos ar šķīdinātāju 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 *iv* formu nedrīkst ilgt vairāk par 6 mēnešiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bēta - ciklodekstrīna sulfobutilēteranātrija sāls (SBECD)

6.2. Nesaderība

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

Asins preparāti un koncentrēti elektrolītu šķīdumi īslaicīgām infūzijām:

Tādi elektrolītu traucējumi, kā hipokalēmija, hipomagnezēmija un hipokalcēmija jākorrigē pirms vorikonazola terapijas uzsākšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus). VFEND 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 VFEND parakstīšanas, tikai to ievadīšanai jāizmanto cita sistēma. Ja infūzija tiek veikta pa daudzlūmenu katetru, PBŠ ievadīšanai jāizmanto cita ievades vieta nekā VFEND.

VFEND nedrīkst atšķaidīt ar 4.2% nātrija bikarbonāta 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

3 gadi

Mikrobioloģisku apsvērumu dēļ izšķīdinātās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek tūlīt izmantotas, tad glabāšanas laiku un apstākļus līdz ievadīšanai izvēlas lietotājs, uzņemoties par to atbildību. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C – 8°C (ledusskapī), ja pagatavošana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Šķīdums saglabā ķīmisku un fizikālu stabilitāti 24 stundas temperatūrā 2°C – 8°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Flakonam ar neizšķīdinātām zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs, 30 ml tilpuma flakons, kas izgatavots no I klases stikla. Tam ir gumijas aizbāznis un alumīnija vāciņš ar plastmasas pārklājumu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pulverim pievieno vai nu 19 ml sterila ūdens injekcijām vai 19 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām, tā iegūstot 20 ml koncentrēta, caurspīdīga šķīduma, kas satur 10 mg/ml vorikonazola. Ja flakonā nav pietiekama vakuuma un šķīdinātājs netiek ievilkts flakonā, tad šāds vorikonazola flakons jāiznīcina. Ieteicams izmantot 20 ml standarta (neautomātisko) šļirci, lai garantētu, ka sākotnējai šķīdināšanai tiek izmantots precīzs tilpums (19,0 ml) ūdens injekcijām vai (9 mg/ml [0,9%]) nātrija hlorīda šķīdums infūzijām. Šīs zāles paredzētas vienai ievadīšanas reizei, tādēļ neizlietotā daļa jālikvidē. Ievadāmajam šķīdumam jābūt caurspīdīgam, bez saskatāmām daļiņām.

Pirms ievadīšanas pacientam vajadzīgo tilpumu koncentrētā šķīduma pievieno kādam no ieteiktiem saderīgiem infūzijas šķīdumiem (skatīt tabulā tālāk) tādā tilpumā, lai ievadīšanai sagatavotā vorikonazola *iv* infūzijas šķīduma koncentrācija būtu 0,5–5 mg/ml.

Izšķīdināto šķīdumu pirms ievadīšanas var atšķaidīt ar šādiem šķīdumiem:

9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām;
nātrija laktātu saturoši šķīdumi intravenozām infūzijām;
5% glikozes un Ringera laktāta šķīdums intravenozām infūzijām;
5% glikozes un 0,45% nātrija hlorīda šķīdums intravenozām infūzijām;
5% glikozes šķīdums intravenozām infūzijām;
5% glikoze 20 mEq kālija hlorīda šķīdumā intravenozām infūzijām;
0,45% nātrija hlorīda šķīdums intravenozām infūzijām;
5% glikozes un 0,9% nātrija hlorīda šķīdums intravenozām infūzijām.

Vorikonazola saderība ar šķīdinātājiem, kas nav minēti šeit vai 6.2. apakšpunktā, nav zināma.

Ievadāmais VFEND koncentrāta 10 mg/ml daudzums

Ķermeņa masa (kg)	VFEND koncentrāta (10 mg/ml) tilpums, kāds 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)	-	-

Medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem lietošanas instrukcijas beigās ir sniegta plašāka informācija.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/212/025

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 19. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012.gada 21. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pēc izšķīdināšanas ūdenī katrs mililitrs iekšķīgi lietojamas suspensijas satur 40 mg vorikonazola (*voriconazole*).

Katra pudele satur 3 g vorikonazola.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs mililitrs suspensijas satur 0,54 g saharozes.

Katrs mililitrs suspensijas satur 2,40 mg nātrija benzoāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

VFEND ir plaša spektra triazola atvasinājumu grupas pretsēnīšu līdzeklis un paredzēts lietošanai pieaugušajiem un bērniem vecumā no 2 gadiem 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.

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

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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

VFEND ir pieejams arī kā 50 mg un 200 mg apvalkotās tabletes un 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Terapija

Pieaugušie

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

Sīkāka informācija par ieteicamām devām sniegta tabulā:

	Intravenozi	Iekšķīgi lietojama suspensija	
		Pacientiem ar 40 kg un lielāku ķermeņa svaru*	Pacientiem ar svaru līdz 40 kg*
Piesātinošo devu režīms (pirmās 24 stundas)	6 mg/kg ik pēc 12 stundām	10 ml (400 mg) ik pēc 12 stundām	5 ml (200 mg) ik pēc 12 stundām
Balstdeva (pēc 24 stundām)	4 mg/kg divas reizes dienā	5 ml (200 mg) divas reizes dienā	2,5 ml (100 mg) divas reizes dienā

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

Terapijas ilgums

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

Devu pielāgošana (pieaugušajiem)

Ja pacienta atbildes reakcija uz terapiju ir nepietiekama, balstdevu var palielināt līdz 7,5 ml (300 mg) divas reizes dienā *per os*. Pacientiem ar ķermeņa svaru mazāku par 40 kg, perorāli ievadāmo devu var palielināt līdz 3,75 ml (150 mg) divas reizes dienā.

Ja pacients nepanes ārstēšanu ar lielu devu, tad pakāpeniski pa 1,25 ml (50 mg) samazina perorālo devu līdz balstdevai 5 ml (200 mg) divas reizes dienā [vai 2,5 ml (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 pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa svaru <50 kg)

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

Ieteicamās devas ir sekojošas:

	Intravenozi	Iekšķīgi lietojama suspensija
		Nav ieteicams
Piesātinošo devu režīms (pirmās 24 stundas)	9 mg/kg ik pēc 12 stundām	Nav ieteicams
Balstdeva (pēc 24 stundām)	8 mg/kg divas reizes dienā	0,255 ml/kg (9 mg/kg) divas reizes dienā [maksimālā deva ir 8,75 ml (350 mg) divas reizes dienā].

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

Ieteicams terapiju uzsākt ar intravenozu zāļu ievadīšanu, un perorāla lietošana jāapsver tikai pēc

nozīmīgas klīniskās uzlabošanās. Jāpiezīmē, ka intravenozi ievadīta 8 mg/kg zāļu deva nodrošina 2 reizes lielāku vorikonazola iedarbību nekā iekšķīgi lietota deva 9 mg/kg.

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

Visi pārējie pusaudži (12 līdz 14 gadus veci ar ķermeņa svaru ≥ 50 kg; 15 līdz 17 gadus veci, neatkarīgi no ķermeņa svara)
Vorikonazola devas jānozīmē kā pieaugušajiem.

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

Ja pacienta atbildes reakcija uz terapiju nav pietiekama, devu var palielināt ar soli 0,025 ml/kg (1 mg/kg) [vai ar soli 1,25 ml (50 mg), ja sākumā tika lietota maksimālā perorālā deva 8,75 ml (350 mg)]. Ja pacients terapiju nepanes, devu samazina ar soli 0,025 ml/kg (1 mg/kg) [vai ar soli 1,25 ml (50 mg), ja sākumā tika lietota maksimālā perorālā deva 8,75 ml (350 mg)].

Lietošana pediātriskiem 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, skatiet 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 pretvēnīšu līdzekļu lietošana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Devu pielāgošana, lietojot ar citām zālēm

Fenitoīnu var lietot kopā ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdevu palielina no 5 ml (200 mg) līdz 10 ml (400 mg) un lieto perorāli divas reizes dienā [no 2,5 ml (100 mg) līdz 5 ml (200 mg) perorāli divas reizes dienā pacientiem, kuru ķermeņa svars nepārsniedz 40 kg], skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

Ja ir iespējams, jāizvairās no vorikonazola lietošanas kombinācijā ar rifabutīnu. Taču, ja šāda kombinācija ir absolūti nepieciešama, vorikonazola balstdevu var palielināt no 5 ml (200 mg) līdz

8,75 ml (350 mg) un lietot perorāli divas reizes dienā [no 2,5 ml (100 mg) līdz 5 ml (200 mg) perorāli divas reizes dienā pacientiem, kuru ķermeņa svars nepārsniedz 40 kg], skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

Efavirenu var lietot kopā ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdevu palielina līdz 10 ml (400 mg) un lieto ik pēc 12 stundām un ja efavirensa devu samazina par 50%, t. i., līdz 300 mg vienu reizi dienā. Kad vorikonazola lietošanu pārtrauc, ir jāatjauno efavirensa sākotnējā deva (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglas vai 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 VFEND lietošanas drošību 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

VFEND drošums un efektivitāte bērniem līdz 2 gadu vecumam nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktos, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

VFEND suspensija iekšķīgai lietošanai jālieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

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

Vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substrātu, terfenadīnu, astemizolu, cisaprīdu, pimoziīdu, 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 efavirenza 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 veseliem 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 VFEND pacientiem ar paaugstinātu jutību pret citiem azolu atvasinājumiem (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā sistēma

Vorikonazols var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos. Novēroti reti *torsades de pointes* gadījumi vorikonazola terapijas laikā pacientiem, kuriem bija tādi riska faktori kā kardiotoksiska ķīmijterapija, kardiomiopātija, hipokaliēmija vai 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 veseliem 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).

Toksisks aknu bojājums

Klīniskos pētījumos vorikonazola lietošana izraisīja smagas hepatotoksiskas reakcijas (to skaitā hepatītu, holestāzi un strauji progresējošu aknu mazspēju, arī letālus gadījumus). Toksiska ietekme uz aknām novērota galvenokārt pacientiem ar nopietnām pamatslimībām (pārsvarā tās bija ļaundabīgas asins slimības). Pārejošas hepatotoksiskas reakcijas, arī hepatīts un dzelte, radās pacientiem, kuriem

nebija identificējami nekādi citi riska faktori. Aknu disfunkcija parasti bija atgriezeniska – pārtraucot terapiju, aknu funkcija normalizējās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu funkcijas uzraudzība

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar VFEND, ir uzmanīgi jāuzrauga, lai viņiem nerastos toksisks aknu bojājums. Klīniskajā uzraudzībā ir jāiekļauj aknu darbības laboratorisks izvērtējums (sevišķi ASAT un ALAT), uzsākot ārstēšanu ar VFEND, 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, VFEND lietošana ir jāpārtrauc, ja vien pacienta ārstēšanas riska–ieguvumu medicīniskais novērtējums neattiecināms uz zāļu lietošanas turpināšanu.

Aknu funkcijas uzraudzība ir jāveic gan bērniem, gan pieaugušajiem.

Nopietnas dermatoloģiskas blakusparādības

- Fototoksicitāte
Bez tam VFEND 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. VFEND 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 konsilija ieteikums, jāapsver VFEND lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretvēža līdzekļu lietošana, un pacients jānosūta pie dermatologa. Ja VFEND 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, VFEND lietošana ir jāpārtrauc (skatīt zemāk “Ilgstoša ārstēšana”).
- Smagas nevēlamas ādas reakcijas
Vorikonazola lietošanas laikā tika ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCAR), ieskaitot Stīvensa–Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), kā arī zāļu izraisītu reakciju 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, vorikonazola lietošana jāpārtrauc.

Ar virsnieru dziedzeriem saistītas nevēlamas blakusparādības

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

Pacienti, kas saņem ilgtermiņa ārstēšanu ar vorikonazolu un kortikosteroīdiem (ieskaitot inhalējamus kortikosteroīdus, piemēram, budezonīdu un intranazālus kortikosteroīdus), ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas virsnieru garozas disfunkcija ārstēšanas laikā un pēc vorikonazola pārtraukšanas (skatīt

4.5. apakšpunktu). Pacienti jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem rodas Kušinga sindroma pazīmes un simptomi vai virsnieru mazspēja.

Ilgstoša ārstēšana

Lietojot ilgtermiņā (terapijai vai profilaksei), ilgāk nekā 180 dienas (6 mēnešus), ir jāveic rūpīgs ieguvumu un risku novērtējums, un tādēļ ārstiem būtu jāapsver nepieciešamība ierobežot VFEND 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 VFEND 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, VFEND 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 VFEND, novēroti akūtas nieru mazspējas gadījumi. Ar vorikonazolu ārstētie pacienti mēdz vienlaikus saņemt ārstēšanu ar nefrotoksiskām zālēm, turklāt nereti viņiem vienlaikus ir medicīniskie 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, neseno veikta ķīmijterapija, asinsrades cilmes šūnu transplantācija [*HSTC- hematopoietic stem cell transplantation*]), ir jāveic rūpīga kontrole VFEND terapijas laikā. Šajā klīniskajā situācijā jāapsver amilāzes un lipāzes līmeņa noteikšana serumā.

Pediātriskā populācija

Vorikonazola lietošanas drošums un efektivitāte bērniem, jaunākiem par 2 gadiem, pagaidām nav pierādīta (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktus). Vorikonazols ir paredzēts lietošanai pediātriskiem pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem. Pediātriskajā 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 pediātriskajā populācijā. Tā kā ir ziņots par noslieci uz ĀPV attīstību, šai pacientu populācijai jāpiemēro nopietnāki fotoaizsardzības pasākumi. Bērniem, kuriem ir fotonovecošanās pazīmes, piemēram, pigmentācijas vai vasaras raibumi, iesaka neuzturēties saulē un apmeklēt dermatologu pat pēc terapijas pārtraukšanas.

Profilakse

Ja parādās ar terapiju saistītas nevēlamas blakusparādības (hepatotoksicitāte, nopietnas ādas reakcijas, ieskaitot fototoksicitāti un ĀPV, nopietni vai ilgstoši redzes traucējumi un periostīts), jāapsver vorikonazola lietošanas pārtraukšana un alternatīvu pretsēnīšu 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 efavirenu, tad vorikonazola deva ir jāpalielina līdz 400 mg ik pēc 12 stundām un efavirena 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 paaugstinās glasdegība koncentrāciju plazmā un palielinās QTc intervāla pagarināšanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ir ieteicams veikt biežu EKG novērošanu.

Tirozīna kināzes inhibitori (CYP3A4 substrāts)

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

Rifabutin (spēcīgs CYP450 inducētājs)

Ja līdztekus vorikonazolam lieto rifabutīnu, rūpīgi jāseko asins ainai un iespējamām rifabutinā blakusparādībām (kā uveīts). No vorikonazola un rifabutinā 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).

Everolims (CYP3A4 substrāts, P-gp substrāts)

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

Metadons (CYP3A4 substrāts)

Lietojot vienlaikus vorikonazolu, ieteicams patstāvīgi sekot ar metadonu saistītajām blakusparādībām un toksicitātei, ieskaitot QTc pagarināšanos, jo pēc vorikonazola 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-∞, 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 inhibitori)

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

Palīgvielas

Saharoze

Šīs zāles satur 0,54 g saharozi katrā ml. Tas ir jāņem vērā pacientiem ar cukura diabētu. Pacienti ar tādiem reti sastopamiem pārmantotiem traucējumiem kā fruktozes intolerance, saharozes-izomaltozes nepietiekamību vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles. Var būt kaitīgs zobiem.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katros 5 ml suspensijas. Pacienti, kuriem ir diēta ar zemu nātrija daudzumu, ir jāinformē, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vorikonazols metabolizējas ar citohroma P450 izoenzīmu CYP2C19, CYP2C9 un CYP3A4 starpniecību un inhibē to aktivitāti. Šo izoenzīmu 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 prehistamīna līdzekļi, hinidīns, cisapriīds, pimozīds 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_{τ} , 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.

Zāles [<i>Mijiedarbības mehānisms</i>]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Astemizols, cisaprīds, pimozīds, hinidīns, terfenadīns un ivabradīns [<i>CYP3A4 substrāti</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, paaugstināta šo zāļu plazmas koncentrācija var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos un retos gadījumos - <i>torsades de pointes</i> .	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Karbamazepīns un ilgstošas iedarbības barbiturāti (tajā skaitā, bet ne tikai fenobarbitāls, mefobarbitāls) [<i>spēcīgs CYP450 inducētājs</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, karbamazepīns un ilgstošas iedarbības barbiturāti var būtiski samazināt vorikonazola plazmas koncentrāciju.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Efavirens (nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors) [<i>CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitors un substrāts</i>] Efavirens 400 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā* Efavirens 300 mg vienreiz dienā, vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā*	 Efavirens C_{max} ↑ 38% Efavirens AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonazols C_{max} ↓ 61% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 77% Salīdzinot ar efavirenu 600 mg vienreiz dienā, Efavirens C_{max} ↔ Efavirens AUC_{τ} ↑ 17% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C_{max} ↑ 23% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 7%	 Vorikonazola standarta devas lietošana ar efavirenu 400 mg vai augstākās devās vienreiz dienā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vorikonazolu drīkst lietot vienlaikus ar efavirenu, ja vorikonazola balstdevu palielina līdz 400 mg divreiz dienā, bet efavirena devu samazina līdz 300 mg vienreiz dienā. Pēc vorikonazola pārtraukšanas jāatsāk lietot efavirena sākotnējo devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Ergotamīna alkaloīdi (tajā skaitā, bet ne tikai ergotamīns un dihidroergotamīns) [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ergotamīna alkaloīdu plazmas koncentrāciju un izraisīt ergotismu.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lurazidons [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt lurazidona koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Naloksegols [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt naloksegola koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles [<i>Mijiedarbības mehānisms</i>]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Rifabutīns [<i>spēcīgs CYP450 inducētājs</i>] 300 mg vienreiz dienā 300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 350 mg divreiz dienā)* 300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā)*	Vorikonazols C_{max} ↓ 69% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 78% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā Vorikonazols C_{max} ↓ 4% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutīns C_{max} ↑ 195% Rifabutīns AUC_{τ} ↑ 331% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C_{max} ↑ 104% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 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 (600 mg vienreiz dienā) [<i>spēcīgs CYP450 inducētājs</i>]	Vorikonazols C_{max} ↓ 93% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 96%	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Ritonavīrs (proteāzes inhibitors) [<i>spēcīgs CYP450 inducētājs; CYP3A4 inhibitors un substrāts</i>] Augsta deva (400 mg divreiz dienā) Zema deva (100 mg divreiz dienā)*	Ritonavīrs C_{max} un AUC_{τ} ↔ Vorikonazols C_{max} ↓ 66% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavīrs C_{max} ↓ 25% Ritonavīrs AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonazols C_{max} ↓ 24% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 39%	Vorikonazola un augstas devas ritonavīra (400 mg un augstāk divreiz dienā) vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). 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 [<i>CYP450 inducētājs; P-gp inducētājs</i>] 300 mg trīsreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg viena deva)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Vorikonazols $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Tolvaptāns [<i>CYP3A substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt tolvaptāna koncentrāciju plazmā.	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles [Mijiedarbības mehānisms]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Venetoklakss [CYP3A substrāts]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt venetoklaksa plazmas koncentrāciju.	Vienlaicīga vorikonazola lietošana ir kontrindicēta 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 (200 mg vienreiz dienā) [CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 substrāts]	Vorikonazols C_{max} ↑ 57% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazols C_{max} nav noteikts. Flukonazols AUC_{τ} nav noteikts.	Vorikonazola un flukonazola devas un/vai biežuma samazināšana, kas varētu novērst šo efektu, nav noteikta. Ja vorikonazolu lieto uzreiz pēc flukonazola, ieteicama ar vorikonazolu saistītu blakusparādību uzraudzība.
Fenitoīns [CYP2C9 substrāts un spēcīgs CYP450 inducētājs] 300 mg vienreiz dienā 300 mg vienreiz dienā (vienlaikus ar vorikonazolu 400 mg divreiz dienā) *	Vorikonazols C_{max} ↓ 49% Vorikonazols AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoīns C_{max} ↑ 67% Fenitoīns AUC_{τ} ↑ 81% Salīdzinot ar vorikonazolu 200 mg divreiz dienā, Vorikonazols C_{max} ↑ 34% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 39%	Jāizvairās no vorikonazola un fenitoīna vienlaikus lietošanas, ja vien sagaidāmais ieguvums neatsver risku. Ieteicama rūpīga fenitoīna plazmas līmeņa uzraudzība. Fenitoīnu var lietot vienlaikus ar vorikonazolu, ja vorikonazola balstdeva tiek palielināta līdz 5 mg/kg IV divreiz dienā vai no 200 mg līdz 400 mg iekšķīgi divreiz dienā (Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg – 100 mg līdz 200 mg iekšķīgi divreiz dienā) (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Letermovīrs [CYP2C9 un CYP2C19 inducētājs]	Vorikonazols C_{max} ↓ 39% Vorikonazols AUC_{0-12} ↓ 44% Vorikonazols C_{12} ↓ 51%	Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un letermovīra lietošanas, novērot, vai netiek zaudēta vorikonazola efektivitāte.

Zāles <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Flukloksacilīns <i>[CYP450 induktors]</i>	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.
Glasdegibs <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Lai gan pētījumi nav veikti, sagaidāms, ka vorikonazols paaugstinās glasdegiba 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 tikai aksitinibs, bosutinibs, kabozantinibs, ceritinibs, kobimetinibs, dabrafenibs, dasatinibs, nilotinibs, sunitinibs, ibrutinibs, ribociklībs) <i>[CYP3A4 substrāti]</i>	Lai gan pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt CYP3A4 metabolizēto tirozīna kināzes inhibitoru koncentrāciju plazmā.	Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ir ieteicams samazināt tirozīna kināzes inhibitora devu un veikt rūpīgu klīniskā stāvokļa novērošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Antikoagulanti Varfarīns (viena 30 mg deva, vienlaikus ar vorikonazolu 300 mg divreiz dienā) <i>[CYP2C9 substrāts]</i> Citi perorālie kumarīni (tajā skaitā, bet ne tikai fenprokumons, acenokumarols) <i>[CYP2C9 un CYP3A4 substrāts]</i>	Protrombīna laiks maksimāli palielinājās apmēram 2 reizes. Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt kumarīnu plazmas koncentrāciju, kas var paaugstināt protrombīna laiku.	Ieteicama rūpīga protrombīna laika vai citu piemērotu antikoagulācijas testu kontrole, antikoagulantu deva attiecīgi jāpielāgo.
Ivakaftors <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ivakaftora plazmas koncentrāciju, radot lielāku nevēlamo blakusparādību risku.	Ieteicams samazināt ivakaftora devu.

Zāles [Mijiedarbības mehānisms]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
<p>Benzodiazepīni [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 $AUC_{0-\infty}$ ↑3,7 reizes</p> <p>Neatkarīgā publicētā pētījumā midazolāma C_{max} ↑ 3,8 reizes midazolāma $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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>Jāapsver benzodiazepīnu devas samazināšana.</p>

Zāles [Mijiedarbības mehānisms]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
<p>Imūnsupresanti [CYP3A4 substrāts]</p> <p>Sirolims (viena 2 mg deva)</p> <p>Everolims [arī P-gp substrāts]</p> <p>Ciklosporīns (pacientiem ar stabilu nieru transplantātu, kas ilgstoši lieto ciklosporīnus)</p> <p>Takrolims (viena 0,1 mg/kg deva)</p>	<p>Neatkarīgā publicētā pētījumā, Sirolims C_{max} ↑ 6,6 - kārtīgi Sirolims $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 - kārtīgi</p> <p>Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var būtiski paaugstināt everolima koncentrāciju plazmā.</p> <p>Ciklosporīns C_{max} ↑ 13% Ciklosporīns AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolims C_{max} ↑ 117% Takrolims AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Vorikonazola un sirolima vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (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>Pacientiem, kas jau lieto ciklosporīnu, uzsākot vorikonazola lietošanu, ieteicams ciklosporīna devu samazināt uz pusi un rūpīgi kontrolēt ciklosporīna plazmas līmeni. Paaugstināts ciklosporīna līmenis ir saistīts ar nefrotoksicitāti. <u>Pārtraucot vorikonazola lietošanu, ciklosporīna līmenis rūpīgi jākontrolē un jāpaaugstina deva, ja nepieciešams.</u></p> <p>Pacientiem, kas jau lieto takrolimu, uzsākot vorikonazola lietošanu ieteicams takrolima devu samazināt līdz trešdaļai no oriģinālās devas un rūpīgi kontrolēt takrolima plazmas līmeni. Paaugstināts takrolima līmenis ir saistīts ar nefrotoksicitāti. <u>Pārtraucot vorikonazola lietošanu, takrolima līmenis rūpīgi jākontrolē un jāpaaugstina deva, ja nepieciešams.</u></p>
<p>Ilgstošas darbības opiāti [CYP3A4 substrāts]</p> <p>Oksikodons (viena 10 mg deva)</p>	<p>Neatkarīgā publicētā pētījumā, Oksikodons C_{max} ↑ 1,7-kārtīgi Oksikodons $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6- kārtīgi</p>	<p>Jāapsver oksikodona un citu ilgstošas darbības opiātu, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, hidroksidons) devas samazināšana. Var būt nepieciešama bieža ar opiātiem saistīto blakusparādību kontrole.</p>

Zāles <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Metadons (32-100 mg vienreiz dienā) <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	R- metadons (aktīvs) C_{max} ↑ 31% R- metadons (aktīvs) AUC_{τ} ↑ 47% S- metadons C_{max} ↑ 65% S- metadons AUC_{τ} ↑ 103%	Ieteicama bieža ar metadonu saistītu blakusparādību un toksicitātes (tai skaitā pagarināta QTc intervāla) kontrole. Var būt nepieciešams samazināt metadona devu.
Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPIL) <i>[CYP2C9 substrāts]</i> Ibuprofēns (viena 400 mg deva) Diklofenaks (viena 50 mg deva)	S-Ibuprofēns C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofēns $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenaks C_{max} ↑ 114% Diklofenaks $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Ieteicama bieža ar NSPIL saistītu blakusparādību un toksicitātes kontrole. Var būt nepieciešams samazināt NSPIL devu.
Omeprazols (40 mg vienreiz dienā)* <i>[CYP2C19 inhibitors; CYP2C19 un CYP3A4 substrāts]</i>	Omeprazols C_{max} ↑ 116% Omeprazols AUC_{τ} 280% Vorikonazols C_{max} ↑ 15% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 41% Vorikonazols var inhibēt citus protonu sūkņa inhibitorus, kas ir CYP2C19 substrāti, var paaugstināties šo zāļu plazmas koncentrācija.	Nav nepieciešama vorikonazola devas pielāgošana. Pacientiem, kas jau lieto omeprazolu 40 mg vai vairāk, uzsākot vorikonazola lietošanu, ieteicams omeprazola devu samazināt uz pusi.
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi* <i>[CYP3A4 substrāts; CYP2C19 inhibitors]</i> Noretisterons/etinilestradiols (1 mg/0,035 mg vienreiz dienā)	Etinilestradiols C_{max} ↑ 36% Etinilestradiols AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterons C_{max} ↑ 15% Noretisterons AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazols C_{max} ↑ 14% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 46%	Papildus ar vorikonazolu saistīto blakusparādību uzraudzībai ieteicama ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem saistīto blakusparādību uzraudzība.
Īsas darbības opiāti <i>[CYP3A4 substrāts]</i> Alfentanils (viena 20 mikrogrami/kg deva, ar vienlaikus naloksonu) Fentanils (5 mikrogrami/kg viena deva)	Neatkarīgā publicētā pētījumā, Alfentanils $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-kārtīgi Neatkarīgā publicētā pētījumā, Fentanils $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34- kārtīgi	Jāapsver alfentanila, fentanila un citu alfentanilam pēc struktūras līdzīgu īsas darbības opiātu, kas metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību (piemēram, sufentanils), devas samazināšana. Ieteicama plašāka un biežāka elpošanas nomākuma un citu, ar opioīdu lietošanu saistītu, blakusparādību uzraudzība.
Statīni (piemēram, lovastatīns) <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt ar CYP3A4 starpniecību metabolizētu statīnu plazmas koncentrāciju un izraisīt rabdomiolīzi.	Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas vorikonazola un CYP3A4 metabolizētu statīnu lietošanas, jāapsver statīnu devas samazināšana.

Zāles [<i>Mijiedarbības mehānisms</i>]	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Sulfonilurīnvielas atvasinājumi (tajā skaitā, bet ne tikai tolbutamīds, glipizīds, gliburīds) [<i>CYP2C9 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu plazmas koncentrāciju un izraisīt hipoglikēmiju.	Ieteicama rūpīga glikozes koncentrācijas kontrole asinīs. Jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājumu devas samazināšana.
<i>Vinca</i> alkaloidi (tajā skaitā, bet ne tikai vinkristīns un vinblastīns) [<i>CYP3A4 substrāts</i>]	Kaut arī pētījumi nav veikti, vorikonazols var paaugstināt <i>vinca</i> alkaloidu plazmas koncentrāciju un izraisīt neirotoksisku iedarbību.	Jāapsver <i>vinca</i> alkaloidu devas samazināšana.
Citi HIV proteāzes inhibitori (tajā skaitā, bet ne tikai sahinavīrs, amprenavīrs un nelfinavīrs)* [<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 nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) (tajā skaitā, bet ne tikai delavirdīns, nevirapīns)* [<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 [<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 (400 mg divreiz dienā) [<i>nespecifisks CYP450 inhibitors un paaugstina kuņģa pH</i>]	Vorikonazols C_{max} ↑ 18% Vorikonazols AUC_{τ} ↑ 23%	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Digoksīns (0,25 mg vienreiz dienā) [<i>P-gp substrāts</i>]	Digoksīns C_{max} ↔ Digoksīns AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Indinavīrs (800 mg trīsreiz dienā) [<i>CYP3A4 inhibitors un substrāts</i>]	Indinavīrs C_{max} ↔ Indinavīrs AUC_{τ} ↔ Vorikonazols C_{max} ↔ Vorikonazols AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles <i>[Mijiedarbības mehānisms]</i>	Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaikus lietošanu
Makrolīdu grupas antibiotikas Eritromicīns (1 g divreiz dienā) <i>[CYP3A4 inhibitors]</i> Azitromicīns (500 mg vienreiz dienā)	Vorikonazols C_{max} un AUC_{τ} ↔ Vorikonazols C_{max} un AUC_{τ} ↔ Vorikonazola ietekme uz eritromicīnu vai azitromicīnu nav zināma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Mikofenolskābe (viena 1 g deva) <i>[UDP-glikuroniltransferāzes substrāts]</i>	Mikofenolskābe C_{max} ↔ Mikofenolskābe AUC_t ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Kortikosteroīdi Prednizolons (viena 60 mg deva) <i>[CYP3A4 substrāts]</i>	Prednizolons C_{max} ↑ 11% Prednizolons $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Devas pielāgošana nav nepieciešama. 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 (150 mg divreiz dienā) <i>[paaugstina kuņģa pH]</i>	Vorikonazols C_{max} un AUC_{τ} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pietiekami dati par VFEND lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

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

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

Sievietes reprodaktīvā vecumā

Sievietēm reprodaktīvā vecumā ārstēšanās laikā noteikti jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Vorikonazola ekskrecija mātes pienā nav pētīta. Sākot ārstēšanu ar VFEND, 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

VFEND 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

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

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

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

Tabulārs blakusparādību uzskaitījums

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

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

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

Vorikonazola lietošanas laikā reģistrētās nevēlamās blakusparādības:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas		sinusīts	pseudomembranozs kolīts		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		ādas plakanšūnu vēzis (ieskaitot ĀPV <i>in situ</i> jeb Bouena slimību)*,**			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		agranulocitoze ¹ , pancitopēnija, trombocitopēnija ² , 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 ³ , parestēzija, miegainība, reibonis	smadzeņu tūska, encefalopātija ⁴ , ekstrapiramidālie traucējumi ⁵ , perifēra neiropātija, ataksija, hipoestēzija, disgeizija	aknu encefalopātija, <i>Guillan-Barré</i> sindroms, nistagms	
Acu bojājumi	redzes traucējumi ⁶	hemorāģija tīklenē	redzes nerva bojājums ⁷ , redzes nerva diska tūska ⁸ , okulogēriskā krīze, diplopija, sklerīts, blefarīts	redzes nerva atrofija, radzenes apduļķojumi	
Ausu un labirinta bojājumi			hipoakūzija, reibonis, tinnīts		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Sirds funkcijas traucējumi		supraventrikulāra aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikulāra fibrilācija, ventrikulāra ekstrasistole, ventrikulāra tahikardija, pagarināts QT intervāls elektrokardiogramā, supraventrikulāra tahikardija	<i>Torsades de pointes</i> , pilna atrioventrikulārā blokāde, Hisa kūlīša kājiņu blokāde, nodāla aritmija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija, flebīts	tromboflebīts, limfangīts		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	respirators distress ⁹	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 ¹⁰	aknu mazspēja, hepatomegālija, holecistīts, holelitiāze		
Ādas un zemādas audu bojājumi	izsitumi	eksfoliatīvs dermatīts, alopecija, makulopapulozi izsitumi, nieze, eritēma, fototoksicitāte**	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁸ , purpura, nātrene, alergiskais dermatīts, papulozi izsitumi, makulozi izsitumi, ekzēma	toksiska epidermas nekrolīze ⁸ , zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁸ , angioedēma, aktīniskā keratoze*, pseidoporfīrija, daudzformu eritēma, psoriāze, zāļu izraisīti izsitumi	norobežota (ādas) sarkanā vilkēde*, vasaras raibumi*, pigmentācija*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		muguras sāpes	artrīts, periostīts*,**		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10000 līdz < 1/1000	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		akūta nieru mazspēja, hematūrija	nieru tubulāra nekroze, proteīnūrija, nefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	drudzis	sāpes krūškurvī, sejas tūska ¹¹ , 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

¹ Ietver febrilo neitropēniju un neitropēniju.

² Ietver imūntrombocitopēnisku purpuru.

³ Ietver sprandas stīvumu un tetāniju.

⁴ Ietver hipoksisku išēmisku encefalopātiju un metabolisko encefalopātiju.

⁵ Ietver akatīziju un parkinsonismu.

⁶ Skatīt 4.8. apakšpunktā sadaļu "Redzes traucējumi".

⁷ Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par ilgstošu optisko neiřītu. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁸ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁹ Ietver aizdusu un aizdusu slodzes laikā.

¹⁰ Ietver zāļu izraisītus aknu bojājumus, toksisko hepatītu, hepatocelulārus bojājumus un hepatotoksicitāti.

¹¹ Ietver priororbitālo tūsku, lūpu tūsku un mutes tūsku.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Izmainīta garšas sajūta

Apkopotajos datos, kas iegūti trijos bioekvivalences pētījumos, kuros izmantots pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, ar terapiju saistīta izmainīta garšas sajūta konstatēta 12 subjektiem (14%).

Redzes traucējumi

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

Darbības mehānisms nav zināms, taču jādodomā, ka šo blakusparādību rašanās vieta ir tīklene.

Pētījumā par vorikonazola ietekmi uz tīklenes funkciju, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, vorikonazols samazināja elektrotretinogrammas (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, ļoti bieži novērotas ādas reakcijas, taču šie pacienti slimoja ar smagām pamatslimībām un vienlaikus saņēma daudzas zāles. Lielākoties izsitumi bija viegli vai mēreni izteikti. Pacientiem, ārstējoties ar VFEND, attīstījās tādas smagas nevēlamas ādas reakcijas (SCAR) kā Stīvensa-Džonsona sindroms (retāk), toksiskā epidermas nekrolīze (TEN) (reti), zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (reti) vai daudzformu eritēma (reti) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

Aknu funkcionālie rādītāji

Vorikonazola klīniskās programmas ietvaros transamināžu līmeņa paaugstināšanās $>3 \times$ 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).

Profilakse

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

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 profilakses (183) un terapeitiskās (105) ārstēšanas ietvaros. Vorikonazola drošums tika arī pētīts vēl 158 pediatrikiem pacientiem vecumā no 2 līdz <12 gadiem līdzietīgas zāļu lietošanas 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). Pēcreģistrācijas pieredze vedina domāt, ka bērniem biežāk nekā pieaugušajiem iespējamās ādas reakcijas (īpaši eritēma). 22 pacienti jaunāki par 2 gadiem saņēma vorikonazolu līdzietīgas zāļu lietošanas 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). Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par pankreatīta gadījumiem pediatriem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

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 *iv* deva. Ziņots tikai par vienu blakusparādību – 10 minūtes ilgu fotofobiju.

Antidots pret vorikonazolu nav zināms.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretsēnīšu līdzekļi, 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 vidējie rādītāji 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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* un *Trichosporon spp.*, ieskaitot *T. beigeli* infekciju.

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

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

Robežkoncentrācijas

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

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

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

EUCAST robežkritēriji

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

¹ 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.

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

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

⁴ 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”.

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

⁶ Ar sugām nesaistītā robežkoncentrācija nav noteikta.

Klīniskie pētījumi

Šajā sadaļā veiksmlīgs iznākums definēts kā pilnīgs vai daļējs efekts.

Aspergillus infekcijas – iedarbīgums aspergillozes pacientiem ar sliktu prognozi

Vorikonazolam *in vitro* piemīt fungicīda aktivitāte pret *Aspergillus spp.* Vorikonazola iedarbīgums un labvēlīgā ietekme uz dzīves ilgumu salīdzinājumā ar parasti izmantoto amfotericīnu B akūtas invazīvas aspergillozes primārai terapijai pierādīta atklātā, randomizētā, vairākcetru pētījumā, kura gaitā 12 nedēļas ilgu terapiju saņēma 277 pacienti ar nomāktu imunitāti. Vorikonazols tika ievadīts intravenozi ar piesātinošo devu 6 mg/kg ik pēc 12 stundām pirmo 24 stundu laikā, ārstēšanu turpinot ar uzturošo devu 4 mg/kg ik pēc 12 stundām vismaz 7 dienas. Vēlāk terapiju varēja turpināt ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām pa 200 mg ik pēc 12 stundām. Vidējais intravenozā vorikonazola lietošanas ilgums bija 10 dienas (robežās no 2 līdz 85 dienām). Pēc intravenozā vorikonazola lietošanas vidējais perorālā vorikonazola lietošanas ilgums bija 76 dienas (robežās no 2 līdz 232 dienām).

Labs kopējais efekts (visu sākumstāvoklī konstatēto, ar aspergillozi saistīto simptomu, pazīmju, RTG/bronhoskopiskās patoloģijas pilnīga vai daļēja izzušana) novērots 53% ar vorikonazolu ārstēto pacientu, kamēr kontrolgrupā – 31% pacientu. 84 dienas izdzīvojušo skaits vorikonazola grupā bija statistiski pārliecinoši augstāks nekā kontrolgrupā, turklāt gan pēc dzīves ilguma, gan pēc laika

intervāla līdz terapijas pārtraukšanai toksicitātes dēļ vorikonazola terapijai kā klīniski, tā statistiski bija labāki rezultāti.

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

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

Kandidēmija pacientiem bez neitropēnijas

Atklātā salīdzinošā pētījumā tika novērota vorikonazola efektivitāte kandidēmijas primārā terapijā salīdzinājumā ar režīmu, kur pēc amfotericīna B lietoja flukonazolu. Pētījumā tika iekļauti trīs simti septiņdesmit pacienti bez neitropēnijas (vecumā virs 12 gadiem) ar dokumentētu kandidēmiju, no tiem 248 tika ārstēti ar vorikonazolu. Deviņiem subjektiem vorikonazola grupā un 5 amfotericīna B, kam sekoja flukonazols, grupā tika pierādīta arī mikoloģiska dziļo audu infekcija. Pacienti ar nieru mazspēju no pētījuma tika izslēgti. Vidējais ārstēšanas ilgums abās grupās bija 15 dienas. Primārajās analizēs, pēc Datu Izvērtēšanas Komitejas (DIK) novērtējuma, tika sasniegta izārstēšanās/uzlabošānās 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.

<i>Laika punkts</i>	<i>Vorikonazols</i> (N=248)	<i>Amfotericīns B → flukonazols</i> (N=122)
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 sekojošiem retiem fungāliem patogēniem.

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. proliferans* infekciju (abos gadījumos daļēja reakcija). Bez tam 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 mieloablatīvas 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 mērķa kritēriji ir uzskaitīti tabulā:

Pētījuma mērķa kritēriji	Vorikonazols N=224	Itrakonazols N=241	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)	P vērtība
Panākumi 180. dienā*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4 (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Panākumi 100. dienā	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Pētījuma zāles lietotas profilaksei vismaz 100 dienas	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6 (5,6%; 23,5%)	0,0015
Izdzīvojušie līdz 180. dienai	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība līdz 180. dienai	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība līdz 100. dienai	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8 (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Pierādītas vai iespējamās ISI attīstība pētījuma zāļu lietošanas laikā	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6; 0,2%)	0,0813

*Primārais pētījuma mērķa kritērijs.

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

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

AML

Pētījuma mērķa kritēriji	Vorikonazols (N=98)	Itrakonazols (N=109)	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)
Pēc zāļu ievadīšanas attīstījusies 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 mērķa kritērijs.

** Izmantojot 5% robežu, neparādās mazāka efektivitāte.

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

Mieloablatīvās terapijas shēmas

Pētījuma mērķa kritēriji	Vorikonazols (N=125)	Itrakonazols (N=143)	Attiecību atšķirība un 95% ticamības intervāls (TI)
Pēc zāļu ievadīšanas attīstījusies 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 mērķa kritērijs.

** 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 mērķa kritērijs 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.

Pediātriskā populācija

Piecdesmit trīs pediātriskie pacienti vecumā no 2 līdz <18 gadiem saņēma vorikonazolu divos prospektīvos, atklātos, nesalīdzinošos daudzcentru klīniskajos pētījumos. Vienā pētījumā piedalījās 31 pacients ar iespējamu, pierādītu vai varbūtēju invazīvu aspergillozi (IA), kur 14 no šiem pacientiem bija pierādīta vai varbūtēja IA, un šie pacienti tika ietverti MITT efektivitātes analizē. Otrajā pētījumā piedalījās 22 pacienti ar invazīvu kandidozi, tostarp kandidēmiju (ICC) un barības vada kandidozi (EC), kam bija nepieciešama primārā vai glābjošā terapija, un 17 no šiem pacientiem tika ietverti MITT efektivitātes analizē. 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 sliexsnis, proti, 500 ms.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējais farmakokinētiskais raksturojums

Vorikonazola farmakokinētika pētīta veseliem cilvēkiem, atsevišķās populācijās un slimniekiem. Pacienti ar aspergillozes risku (tie galvenokārt bija pacienti ar limfātisko vai hemopoētisko audu ļaundabīgām neoplazmām), 14 dienas lietojot 200 mg vai 300 mg divas reizes dienā *per os*, novērotie farmakokinētiskie raksturlielumi, proti, straujas un pastāvīgas uzsūkšanās, 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 τ) 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 *iv* vai perorālo piesātinājuma devu režīmu, līdzsvara koncentrācijai tuva koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24 stundu laikā. Ja neizmanto piesātinājuma devu, bet divas reizes dienā ievada multiplas devas, akumulācija un vorikonazola līdzsvara koncentrācija plazmā lielākaļai 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%. Bioekvivalence bija noteikta starp 200 mg tabletēm un 40 mg/ml iekšķīgi lietojamu suspensiju, nozīmējot 200 mg lielu devu. Kad daudzkārtīgas vorikonazola iekšķīgi lietojamās suspensijas devas nozīmētas ar uzturu, kam augsts tauku saturs, C_{max} un AUC τ tika samazināts attiecīgi līdz 58% un 37%. Ja multiplas vorikonazola devas tiek uzņemtas kopā ar treknu uzturu, tad C_{max} samazinās par 34% un AUC τ – par 24%. Kuņģa pH maiņa neietekmē vorikonazola uzsūkšanos.

Izkliede

Līdzsvara koncentrācijā vorikonazola izklijes tilpums ir 4,6 l/kg, kas norāda uz ekstensīvu izklijes 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 veseliem eiropiešiem un japāņiem konstatēts, ka cilvēki ar vāju spēju metabolizēt vorikonazolu pakļauti caurmērā četras reizes lielākaļai iedarbībai (AUC τ) nekā viņu tautieši homozigoti, kuri metabolizē

intensīvi. Cilvēkiem, kuriem ir heterozigoti pārmantots ekstensīvs metabolisms, vorikonazola iedarbība vidēji ir 2 reizes lielāka nekā viņu homozigotiem ekstensīvi metabolizējošiem līdziniekiem.

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

Eliminācija

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

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

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

Farmakokinētika atsevišķās pacientu grupās

Dzimums

Pēc multiplu perorālu devu pētījuma datiem, jaunām veselām sievietēm C_{max} bija par 83% un AUC τ – par 113% lielāks nekā veseliem jauniem vīriešiem (18–45 gadu vecumā). Tajā pašā pētījumā, salīdzinot veselus gados vecākus vīriešus un sievietes (≥ 65 gadi), netika novērotas nozīmīgas C_{max} un AUC τ 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 τ veseliem gados vecākiem (≥ 65 gadi) vīriešiem bija attiecīgi par 61% un 86% lielāks nekā jauniem (18–45 gadus veciem) veseliem vīriešiem. Nozīmīgas C_{max} un AUC τ atšķirības starp veselām gados vecākām (≥ 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.

Pediātriskā populācija

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

Farmakokinētisko datu salīdzinājums pediātriskā un pieaugušo populācijā liecina, ka prognozētā kopējā iedarbība (AUC τ) bērniem pēc intravenozas piesātinājuma devas 9 mg/kg ievadīšanas bija līdzīga kā intravenozas piesātinājuma devas 6 mg/kg ievadīšanas pieaugušajiem. Prognozētā kopējā iedarbība bērniem pēc intravenozas balstdevas ievadīšanas pa 4 un 8 mg/kg divas reizes dienā bija līdzīga kā pēc *i.v.* zāļu ievadīšanas pieaugušiem attiecīgi pa 3 un 4 mg/kg divas reizes dienā.

Prognozētā kopējā iedarbība bērniem pēc iekšķīgas balstdevas lietošanas pa 9 mg/kg (maksimāli 350 mg) divas reizes dienā bija līdzīga kā pieaugušajiem pēc 200 mg iekšķīgas devas lietošanas divas reizes dienā. Intravenozi ievadīta deva 8 mg/kg nodrošinās aptuveni 2 reizes lielāku vorikonazola iedarbību nekā iekšķīgi lietota 9 mg/kg deva.

Augstāka intravenozā balstdeva pediatriem, salīdzinājumā ar pieaugušajiem, atspoguļo augstāku eliminācijas kapacitāti pediatriem, 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 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

Atsevišķas perorālas (200 mg) devas pētījumā, kas aptvēra pacientus ar normālu nieru funkciju un pacientus ar nieru funkcijas traucējumiem no vieglas (kreatinīna klīrenss 41–60 ml/min) līdz smagai pakāpei (kreatinīna klīrenss <20 ml/min), nieru mazspēja būtiski neietekmēja vorikonazola farmakokinētiku. Pacientiem ar dažādām nieru mazspējas pakāpēm vorikonazola saistīšanās ar olbaltumvielām bija līdzīga (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 τ 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 AUC τ 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 drošību, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Titāna dioksīds (E 171)
Ksantāna sveķi
Nātrija citrāts
Bezūdens citronskābe
Nātrija benzoāts (E211)
Dabīgs apelsīnu aromāts

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pagatavotas suspensijas uzglabāšanas laiks ir 14 dienas.

Pagatavota suspensija: uzglabāt temperatūrā līdz 30°C, neatdzesēt vai nesasaldēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viena 100 ml augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele (ar polipropilēna, bērniem neatveramu vāciņu) satur 45 g pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Mērtrauciņš (graduēts, lai norādītu 23 ml), 5 ml šļirce iekšķīgai zāļu ievadīšanai un iespīezams pudeles adapters.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi suspensijas pagatavošanai:

1. Sakratīt pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
2. Pievienot 2 mērtrauciņus ūdens, kas nodrošina kopējo tilpumu 46 ml.
3. Aizvērtu pudeli enerģiski kratīt 1 minūti.
4. Noņemt bērniem neatveramo vāciņu. Pudeles kaklā iespiest pudeles adapteru.
5. Uzlikt vāciņu.
6. Uz pagatavotās suspensijas pudeles etiķetes uzrakstīt datumu līdz kuram tā derīga (atšķaidītas suspensijas derīguma termiņš ir 14 dienas).

Pēc atšķaidīšanas tiek iegūti 75 ml suspensijas, kas nodrošina lietošanai 70 ml tilpumu.

Lietošanas norādījumi:

Pirms katras lietošanas sakratīt aizvērtu pagatavotās suspensijas pudeli apmēram 10 sekundes.

Pēc atšķaidīšanas VFEND suspensija iekšķīgai lietošanai jālieto tikai ar šļirci iekšķīgai ievadīšanai, kas pievienota katram iepakojumam. Sīkāka informācija norādīta lietošanas instrukcijā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/212/026

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 19. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 21. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. 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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Tabletes

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Vācija

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Itālija

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai un pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Francija

Drukātajā 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 atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas 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

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Blisteru iepakojumi 50 mg apvalkotām tabletēm – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tablešu iepakojumi

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 50 mg apvalkotās tabletes
voriconazole

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

Katra tablete satur 50 mg vorikonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Iepakojums slēgts Jūsu drošībai.
Nelietot, ja iepakojums bijis atvērts.

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

EXP

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/212/001 2 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/002 10 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/003 14 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/004 20 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/005 28 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/006 30 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/007 50 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/008 56 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/009 100 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/028 2 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/029 10 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/030 14 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/031 20 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/032 28 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/033 30 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/034 50 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/035 56 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/036 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

VFEND 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blistera folija 50 mg apvalkotām tabletēm (visiem blisteru iepakojumiem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 50 mg apvalkotās tabletes
voriconazole

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Blisteru iepakojumi 200 mg apvalkotām tabletēm – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tablešu iepakojumi

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 200 mg apvalkotās tabletes
voriconazole

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

Katra tablete satur 200 mg vorikonazola.

3. PALĪGVIELU SATURS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Iepakojums slēgts Jūsu drošībai.
Nelietojiet, ja iepakojums bijis atvērts.

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

EXP

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/212/013 2 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/014 10 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/015 14 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/016 20 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/017 28 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/018 30 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/019 50 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/020 56 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/021 100 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/037 2 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/038 10 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/039 14 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/040 20 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/041 28 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/042 30 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/043 50 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/044 56 apvalkotās tabletes
EU/1/02/212/045 100 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

VFEND 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blistera folija 200 mg apvalkotām tabletēm (visiem blisteru iepakojumiem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 200 mg apvalkotās tabletes
voriconazole

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (RA īpašnieka logo veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
voriconazole

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

Katrs flakons satur 200 mg vorikonazola.
Pēc izšķīdināšanas katrs mililitrs šķīduma satur 10 mg vorikonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: bēta - ciklodekstrīna sulfobutilēteranātrijs sāls. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Pirms lietošanas jāšķīdina un jāatšķaida.
Intravenozai lietošanai.
Nav paredzēts bolus injekcijai.

Vienreiz izmantojams flakons.
Maksimālais ievadīšanas ātrums ir 3 mg/kg stundā.

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

EXP
Uzglabāšanas laiks pēc izšķīdināšanas: 24 stundas temperatūrā 2°C– 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/212/025

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakona etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

VFEND 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
voriconazole
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas jāšķīdina un jāatšķaida – skatīt lietošanas instrukciju.
Maksimālais ievadīšanas ātrums ir 3 mg/kg stundā.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg (10 mg/ml)

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
voriconazole

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

1 ml pagatavotas suspensijas satur 40 mg vorikonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija benzoātu (E211). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
1 pudele satur 45 g
Mērtrauciņš (ar atzīmi 23 ml), 5 ml šļirce iekšķīgai zāļu ievadīšanai un iespējams pudeles adapters.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas pudeli sakratīt apmēram 10 sekundes.
Pareizas devas noteikšanai izmantot iepakojumā pievienoto šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai.

Norādījumi suspensijas pagatavošanai:
Sakratīt pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
Pievienot 46 ml ūdens un enerģiski kratīt aptuveni 1 minūti.

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

EXP
14 dienas pēc atšķaidīšanas jebkura atlikusī suspensijas daļa ir jāiznīcina.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pulveris: pirms izšķīdināšanas uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā ledusskapī.

Pagatavota suspensija:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/212/026

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

VFEND 40 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudele

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

VFEND 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
voriconazole

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

1 ml pagatavotas suspensijas satur 40 mg vorikonazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī saharozi, nātrija benzoātu (E211). Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
45 g

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas pudeli sakratīt apmēram 10 sekundes.
Pareizas devas noteikšanai izmantot iepakojumam pievienoto šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai.

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

EXP
14 dienas pēc atšķaidīšanas jebkura atlikusī suspensijas daļa ir jāiznīcina.
Pagatavotas suspensijas derīguma termiņš:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pulveris: pirms izšķīdināšanas uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā ledusskapī.

Pagatavota suspensija:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Neatdzesēt un nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.
Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/212/026

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

VFEND 50 mg apvalkotās tabletes VFEND 200 mg apvalkotās tabletes voriconazole

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums 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 VFEND un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms VFEND lietošanas
3. Kā lietot VFEND
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt VFEND
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir VFEND un kādam nolūkam tās lieto

VFEND satur aktīvo vielu vorikonazolu. VFEND 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).

VFEND 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 VFEND lietošanas

Nelietojiet VFEND šādos gadījumos

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

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

Šīs zāles nedrīkst lietot laikā, kad ārstējaties ar VFEND:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai),

- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai),
- cisaprīds (lieto kuņģa darbības traucējumu novēršanai),
- pimoziāds (lieto garīgu slimību ārstēšanai),
- hinidīns (lieto sirds aritmijas ārstēšanai),
- ivabradīns (lieto hroniskas sirds mazspējas simptomu ārstēšanai),
- rifampicīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai),
- efavirens (lieto HIV ārstēšanai) devās 400 mg un vairāk vienu reizi dienā,
- karbamazepīns (lieto krampju novēršanai),
- fenobarbitāls (lieto izteikta bezmiega un krampju novēršanai),
- melnā rudzu grauda alkaloīdi (piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns; lieto migrēnas ārstēšanai),
- sirolīms (lieto pēc orgānu transplantācijas),
- ritonavīrs (lieto HIV ārstēšanai) devās 400 mg un vairāk divas reizes dienā,
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) (ārstniecības augs),
- naloksegols (lieto, lai ārstētu aizcietējumus, ko izraisa pretsāpju zāles – opioīdi (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 limfocitāri – HLL).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms VFEND 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, ārstēšana, iespējams, parakstīs mazāku VFEND devu. Bez tam ārstam jāseko Jūsu aknu stāvoklim, kamēr ārstējaties ar VFEND, izdarot asins analīzes;
- Ja Jums ir kardiomiopātija, neregulāra sirds darbība, palēnināta sirds darbība 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.

VFEND 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 izlemēt, ka Jums būs nepieciešama regulāra novērošana. Pastāv neliela iespēja, ka, lietojot VFEND ilgstoši, var attīstīties ādas vēzis.

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

Ja Jums rodas Kušinga sindroma pazīmes, kura gadījumā organisms ražo pārāk daudz hormona kortizola, kas var izraisīt tādu 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, lūzdu, pastāstiet ārstam.

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

Bērni un pusaudži

VFEND nedrīkst nozīmēt bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Citas zāles un VFEND

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 VFEND, var ietekmēt VFEND iedarbību vai arī VFEND var mainīt šo zāļu darbību.

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

- 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 VFEND 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, VFEND terapijas laikā jākontrolē fenitoīna koncentrācija asinīs un Jums var tikt veikta devas pielāgošana.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādu no tālāk minētajām zālēm, jo tad var būt nepieciešama devas pielāgošana vai rūpīga novērošana nolūkā pārliecināties, ka zālēm un/ vai VFEND saglabājas vēlamais 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 VFEND 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, efavirens, delavirdīns, nevirapīns) (lieto HIV ārstēšanai) (dažas efavirensa devas NEDRĪKST lietot vienlaikus ar VFEND),
- metadons (lieto heroīna atkarības ārstēšanai),
- alfentanils un fentanils, un citi īsas darbības opiāti, tādi kā sufentanils (pretsāpju līdzekļi, ko lieto ķirurģiskās procedūrās),

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

VFEND nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto droša kontracepcijas metode. Ja VFEND 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

VFEND var izraisīt neskaidru redzi vai radīt nepatīkami saasinātu jutīgumu pret gaismu. Tādos brīžos nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar darbmašīnām. Ja rodas redzes traucējumi, sazinieties ar ārstu.

VFEND satur laktozi

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

VFEND satur nātriju

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

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

3. Kā lietot VFEND

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

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

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

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

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

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

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ir sekojoša:

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

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

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

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

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

Ja esat lietojis VFEND vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot VFEND

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

Ja pārtraucat lietot VFEND

Pierādīts, ka tad, ja visas devas lieto paredzētajā laikā, Jūsu zāles iedarbojas daudz efektīvāk. Tādēļ svarīgi VFEND lietot pareizi – kā šajā instrukcijā iepriekš aprakstīts.

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

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Nopietnas blakusparādības - pārtrauciet VFEND lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu

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

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10

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

Bieži: var rasties retāk nekā 1 pacientam no 10

- Deguna blakusdobumu iekaisums, smaganu iekaisums, drebuļi, nespēks
- Zems dažu veidu, tostarp smagu, sarkano (var būt saistīts ar imunitāti) un/vai balto (var būt vienlaikus ar drudzi) asins šūnu skaits, zems trombocītu (veicina asins 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 izmainījies 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), šķidruma uzkrāšanās plaušās
- Aizcietējums, gremošanas traucējumi, lūpu iekaisums
- Dzelte, aknu iekaisums un aknu bojājumi
- Ādas izsitumi, kas var izraisīt nopietnus pūslīšveida izsitumus un ādas lobīšanos, kam raksturīgs līdzens, apsārtis, ar maziem saplūdušiem mezgliņiem klāts ādas laukums, ādas apsārtums
- Nieze
- Matu izkrišana
- Sāpes mugurā
- Nieru mazspēja, asinis urīnā, izmaiņas nieru funkcionālajos rādītājos
- 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 eozinofīlu skaits
- Pavājināta virsnieru dziedzera darbība, pavājināta vairogdziedzera darbība
- Izmaiņas smadzeņu darbībā, Parkinsona sindromam līdzīgi simptomi, nerva bojājuma izraisīts nejutīgums, sāpes, durstošas vai dedzinošas sajūtas rokās un kājās
- Koordinācijas vai līdzsvara traucējumi
- Smadzeņu tūska
- Redzes dubultošanās, nopietni patoloģiski acs stāvokļi, ieskaitot acu un plakstiņu iekaisumu un sāpes, patoloģiskas acs kustības, redzes nerva bojājumu, kā rezultātā pasliktinās redze, rodas redzes nerva diska tūska
- Samazināta taktīlā jutība
- Izmainīta garšas sajūta
- Dzirdes traucējumi, dzīvkstēšana ausīs, reibonis
- Noteiktu iekšējo orgānu – aizkuņģa dziedzera un divpadsmitpirkstu zarnas – iekaisums, mēles pietūkums un iekaisums
- Palielinātas aknas, aknu mazspēja, žultspūšļa darbības traucējumi, žultsakmeņi
- Locītavu iekaisums, zemādas vēnu iekaisums (var būt saistīts ar asins recekļa veidošanos)
- Nieru iekaisums, olbaltumvielas urīnā, nieru bojājums
- Ļoti ātra sirdsdarbība vai izlaisti sirdspuksti, dažkārt ar nevienmērīgiem elektriskiem impulsiem
- Novirzes elektrokardiogrammā (EKG)
- Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs
- Alerģiskas ādas reakcijas (reizēm smagas), ieskaitot dzīvībai bīstamus ādas bojājumus, kas izraisa sāpīgas ādas un gļotādas čūlas un jēlumus (it īpaši mutē), ādas iekaisums, nātrene, 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, nekontrolējamas 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

Zināms, ka VFEND 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 VFEND 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 VFEND

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko VFEND satur

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

VFEND ārējais izskats un iepakojums

VFEND 50 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, apaļas apvalkotās tabletes ar uzrakstu "Pfizer" vienā pusē un "VOR50" otrā pusē.

VFEND 200 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, kapsulas formas apvalkotās tabletes ar uzrakstu "Pfizer" vienā pusē un „VOR200” otrā pusē.

VFEND 50 mg apvalkotās tabletes un 200 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Beļģija.

Ražotāji

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen,
Vācija

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Itālija

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

**Belgiē /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

VFEND 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai voriconazole

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums 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 VFEND un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms VFEND lietošanas
3. Kā lietot VFEND
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt VFEND
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir VFEND un kādam nolūkam tās lieto

VFEND satur aktīvo vielu vorikonazolu. VFEND 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).

VFEND 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 VFEND lietošanas

Nelietojiet VFEND šādos gadījumos

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

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

Šīs zāles nedrīkst lietot laikā, kad ārstējaties ar VFEND:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai),
- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai),
- cisapriīds (lieto kuņģa darbības traucējumu novēršanai),

- pimozīds (lieto garīgu slimību ārstēšanai),
- hinidīns (lieto sirds aritmijas ārstēšanai),
- ivabradīns (lieto hroniskas sirds mazspējas simptomu ārstēšanai),
- rifampicīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai),
- efavirenz (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 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 VFEND 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, ārsti, iespējams, parakstīs mazāku VFEND devu. Bez tam ārstam jāseko Jūsu aknu stāvoklim, kamēr ārstējaties ar VFEND, 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.

VFEND 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 VFEND ilgstoši, var attīstīties ādas vēzis.

Ja Jums rodas “virsnieru mazspējas” pazīmes, kad virsnieru dziedzeri neražo pietiekamu daudzumu noteiktu steroīdo hormonu, piemēram, kortizolu, kas var izraisīt tāds 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 tāds 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

VFEND nedrīkst nozīmēt bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Citas zāles un VFEND

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 VFEND, var ietekmēt VFEND iedarbību vai arī VFEND var mainīt šo zāļu darbību.

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

- 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 VFEND 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, VFEND 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 pārliecināties, ka zālēm un/ vai VFEND 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 VFEND pretapaugļošanās tablešu lietošanas laikā, Jums var parādīties tādas blakusparādības kā slikta dūša un menstruālā cikla traucējumi),
- *Vinca* alkaloīdi (piemēram, vinkristīns un vinblastīns) (lieto vēža ārstēšanai),
- tirozīna kināzes inhibitori (piemēram, aksitinībs, bosutinībs, kabozantinībs, ceritinībs, kobimetinībs, dabrafenībs, dasatinībs, nilotinībs, sunitinībs, ibrutinībs, ribociklībs) (lieto vēža ārstēšanai),
- tretinoīns (lieto leikozes ārstēšanai),
- indinavīrs un citi HIV proteāžu inhibitori (lieto HIV ārstēšanai),
- nukleozīdu reversijas transkriptāzes inhibitori (piemēram, efavirenzis, delavirdīns, nevirapīns) (lieto HIV ārstēšanai) (dažas efavirenza devas NEDRĪKST lietot vienlaikus ar VFEND),
- 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),
- nesteroidie 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

VFEND nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto droša kontracepcijas metode. Ja VFEND 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

VFEND var izraisīt neskaidru redzi vai radīt nepatīkami saasinātu jutīgumu pret gaismu. Tādos brīžos nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar darbmašīnām. Ja rodas redzes traucējumi, sazinieties ar ārstu.

VFEND satur nātriju

Šīs zāles satur 221 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 11% no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.

VFEND 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 VFEND

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

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

Ārsts var mainīt devu, vadoties pēc Jūsu veselības stāvokļa.

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

	Intravenozi
Deva pirmajās 24 stundās (piesātinošā deva)	6 mg/kg ik pēc 12 stundām pirmajās 24 stundās
Deva pēc pirmajām 24 stundām (balstdeva)	4 mg/kg divas reizes dienā

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

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

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ir sekojoša:

	Intravenozi	
	Bērni vecumā no 2 līdz <12 gadiem un pusaudži vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa svaru līdz 50 kg	Pusaudži vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa svaru 50 kg vai vairāk; visi pusaudži vecumā no 14 gadiem
Deva pirmajās 24 stundās (piesātinošā deva)	9 mg/kg ik pēc 12 stundām pirmo 24 stundu laikā	6 mg/kg ik pēc 12 stundām pirmo 24 stundu laikā
Pēc 24 stundām (balstdeva)	8 mg/kg divas reizes dienā	4 mg/kg divas reizes dienā

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

VFEND 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 VFEND sēnīšu infekciju profilaksei, ārsts var likt pārtraukt VFEND lietošanu, ja Jums vai Jūsu bērnam parādās ar terapiju saistītas blakusparādības.

Ja esat aizmirsis lietot VFEND

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

Ja pārtraucat ārstēšanos ar VFEND

Ārstēšana ar VFEND turpināsies tik ilgi, cik ārsts ieteiks, tomēr terapijas ilgums ar VFEND 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, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmātai.

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Nopietnas blakusparādības - pārtrauciet VFEND lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu

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

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10

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

Bieži: var rasties retāk nekā 1 pacientam no 10

- Deguna blakusdobumu iekaisums, smaganu iekaisums, drebuļi, nespēks
- Zems dažu veidu, tostarp smagu, sarkano (var būt saistīts ar imunitāti) un/vai balto (var būt vienlaikus ar drudzi) asins šūnu skaits, zems trombocītu (veicina asinīm recēšanu) skaits
- Zems cukura līmenis asinīs, zems kālija līmenis asinīs, zems nātrija līmenis asinīs
- Trauksme, depresija, apjukums, satraukums, bezmiegs, halucinācijas
- Krampji, tremors vai nekontrolētas muskuļu kustības, durstošas sajūtas vai izmainījies ādas jutīgums, paaugstināts muskuļu tonuss, miegainība, reibonis
- Asiņošana acī
- 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), šķidruma uzkrāšanās plaušās
- Aizcietējums, gremošanas traucējumi, lūpu iekaisums
- Dzelte, aknu iekaisums un aknu bojājumi
- Ādas izsitumi, kas var izraisīt nopietnus pūslīšveida izsitumus un ādas lobīšanos, kam raksturīgs līdzens, apsārtis, ar maziem saplūdušiem mezgliņiem klāts ādas laukums, ādas apsārtums
- Nieze
- Matu izkrišana
- Sāpes mugurā
- Nieru mazspēja, asinis urīnā, izmaiņas nieru funkcionālajos rādītājos
- 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 dziedzera darbība, pavājināta vairogdziedzera darbība
- Izmaiņas smadzeņu darbībā, Parkinsona sindromam līdzīgi simptomi, nerva bojājuma izraisīts nejutīgums, sāpes, durstošas vai dedzinošas sajūtas rokās un kājās
- Koordinācijas vai līdzsvara traucējumi
- Smadzeņu tūska

- Redzes dubultošanās, nopietni patoloģiski acs stāvokļi, ieskaitot acu un plakstiņu iekaisumu un sāpes, patoloģiskas acs kustības, redzes nerva bojājumu, kā rezultātā pasliktinās redze, rodas redzes nerva diska tūska
- Samazināta taktīlā jutība
- Izmainīta garšas sajūta
- Dzirdes traucējumi, dzīnkstēšana 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, nekontrolējamas 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

VFEND 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 VFEND 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 VFEND 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 VFEND

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Pagatavotais VFEND šķīdums jāizlieto nekavējoties, tomēr, ja nepieciešams, līdz 24 stundām to var uzglabāt temperatūrā 2°C – 8°C (ledusskapī). Izšķīdinātais VFEND pirms ievadīšanas jāatšķaida ar saderīgu infūzijas šķīdumu. (Sīkāka informācija norādīta šīs instrukcijas beigās).

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko VFEND satur

- Aktīvā viela ir vorikonazols.
- Pārējās sastāvdaļas ir sulfobutilētera beta ciklodekstrīna nātrija sāls (SBECD) (skatīt 2. punktu, VFEND 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai satur ciklodekstrīnu un nātriju).

Katrs flakons satur 200 mg vorikonazola, kas pēc šķīdināšanas ekvivalents 10 mg/ml vorikonazola šķīduma, ko pagatavo slimnīcas farmaceits vai medmāsa (skatīt informāciju lietošanas instrukcijas beigās).

VFEND ārējais izskats un iepakojums

VFEND ir pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, kas iepildīts vienreizlietojamajos stikla flakonos.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Beļģija.

Ražotājs

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francija

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

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem

Norādījumi šķīdināšanai un atšķaidīšanai

- VFEND pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai vispirms jāšķīdina vai nu 19 ml ūdens injekcijām vai 19 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām, tā iegūstot 20 ml koncentrēta, caurspīdīga šķīduma, kas satur 10 mg/ml vorikonazola.
- Ja flakonā nav pietiekama vakuuma un šķīdinātājs netiek ievilkts flakonā, tad šāds VFEND flakons jāiznīcina.
- Ieteicams izmantot 20 ml standarta (neautomātisko) šļirci, lai garantētu, ka sākotnējai šķīdināšanai tiek izmantots precīzs tilpums (19,0 ml) ūdens injekcijām vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums infūzijām.
- Pirms ievadīšanas pacientam vajadzīgo tilpumu koncentrētā šķīduma pievieno kādam no ieteiktiem saderīgiem infūzijas šķīdumiem (skatīt tālāk) tādā tilpumā, lai ievadīšanai sagatavotais VFEND *iv* infūzijas šķīdums saturētu 0,5–5 mg/ml vorikonazola.
- Šīs zāles paredzētas vienai ievadīšanas reizei, tādēļ neizlietotā daļa jāiznīcina. Ievadāmajam šķīdumam jābūt caurspīdīgam, bez saskatāmām daļiņām.
- Nedrīkst ievadīt bolusa injekcijas veidā.
- Par uzglabāšanu skatīt 5. punktā “Kā uzglabāt VFEND”.

Ievadāmais VFEND koncentrāta 10 mg/ml daudzums

Ķermeņa masa (kg)	VFEND koncentrāta (10 mg/ml) tilpums, kāds 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)	-	-

Ķermeņa masa (kg)	VFEND koncentrāta (10 mg/ml) tilpums, kāds 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)
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)	-	-

VFEND ir viena deva sterila liofilizēta pulvera bez konservantiem. Tādēļ mikrobioloģisku apsvērumu dēļ izšķīdinātais preparāts nekavējoties jāizlieto. Ja tas netiek tūlīt izmantots, tad glabāšanas laiku un apstākļus līdz ievadīšanai izvēlas lietotājs, uzņemoties par to atbildību. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C - 8°C, ja pagatavošana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Saderīgi infūzijas šķīdumi:

Izšķīdināto vorikonazolu pirms ievadīšanas var atšķaidīt ar šādiem šķīdumiem:

9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām,
 Nātrija laktātu saturoši šķīdumi intravenozām infūzijām,
 5% glikozes un Ringera-laktāta šķīdums intravenozām infūzijām,
 5% glikozes un 0,45% nātrija hlorīda šķīdums intravenozām infūzijām,
 5% glikozes šķīdums intravenozām infūzijām,
 5% glikoze 20 mEq kālija hlorīda šķīdumā intravenozām infūzijām,
 0,45% nātrija hlorīda šķīdums intravenozām infūzijām,
 5% glikozes un 0,9% nātrija hlorīda šķīdums intravenozām infūzijām.

Nav zināms, ka VFEND būtu saderīgs ar citiem šeit neminētiem (vai tālāk sadaļā "Nesaderība" minētiem) šķīdinātājiem.

Nesaderība:

VFEND nedrīkst ievadīt vienā infūzijā vai pa vienu kanili ar citiem preparātiem, ieskaitot šķīdumus parenterālai barošanai (piem., Aminofusin 10% Plus).

Asins preparātu infūzijas nedrīkst veikt vienlaikus ar VFEND infūziju.

Vienlaicīgi ar VFEND drīkst ievadīt parenterālās barošanas šķīdumus tādā gadījumā, ja tam tiek izmantota cita sistēma vai atsevišķa kanīle.

VFEND nedrīkst šķīdināt 4,2% nātrija bikarbonāta šķīdumā.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

VFEND 40 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai voriconazole

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums 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 VFEND un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms VFEND lietošanas
3. Kā lietot VFEND
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt VFEND
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir VFEND un kādam nolūkam tās lieto

VFEND satur aktīvo vielu vorikonazolu. VFEND 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).

VFEND 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 VFEND lietošanas

Nelietojiet VFEND šādos gadījumos

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

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

Šīs zāles nedrīkst lietot laikā, kad ārstējaties ar VFEND:

- terfenadīns (lieto alerģijas ārstēšanai),

- astemizols (lieto alerģijas ārstēšanai),
- cisaprīds (lieto kuņģa darbības traucējumu novēršanai),
- pimoziāds (lieto garīgu slimību ārstēšanai),
- hinidīns (lieto sirds aritmijas ārstēšanai),
- ivabradīns (lieto hroniskas sirds mazspējas simptomu ārstēšanai),
- rifampicīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai),
- efavirens (lieto HIV ārstēšanai) devās 400 mg un vairāk vienu reizi dienā,
- karbamazepīns (lieto krampju novēršanai),
- fenobarbitāls (lieto izteikta bezmiega un krampju novēršanai),
- melnā rudzu grauda alkaloīdi (piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns; lieto migrēnas ārstēšanai),
- sirolīms (lieto pēc orgānu transplantācijas),
- ritonavīrs (lieto HIV ārstēšanai) devās 400 mg un vairāk divas reizes dienā,
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) (ārstniecības augs),
- naloksegols (lieto, lai ārstētu aizcietējumus, ko izraisa pretsāpju zāles – opioīdi (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 limfocitāri – HLL).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms VFEND 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, ārstēšana, iespējams, parakstīs mazāku VFEND devu. Bez tam ārstam jāseko Jūsu aknu stāvoklim, kamēr ārstējaties ar VFEND, 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.

VFEND 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, ārstēšana var nozīmēt dermatologa konsultāciju, kurš pēc konsultācijas var izlemt, ka Jums būs nepieciešama regulāra novērošana. Pastāv neliela iespēja, ka, lietojot VFEND 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 tādu simptomus kā hronisks vai ilgstošs nogurums, muskuļu vājums, ēstgribas zudums, ķermeņa masas zudums, sāpes vēderā, lūzdu, pastāstiet ārstam.

Ja Jums rodas Kušinga sindroma pazīmes, kura gadījumā organisms ražo pārāk daudz hormona kortizola, kas var izraisīt tādu 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, lūzdu, pastāstiet ārstam.

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

Bērni un pusaudži

VFEND nedrīkst nozīmēt bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Citas zāles un VFEND

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 VFEND, var ietekmēt VFEND iedarbību vai arī VFEND var mainīt šo zāļu darbību.

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

- 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 VFEND 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, VFEND terapijas laikā jākontrolē fenitoīna koncentrācija asinīs un Jums var tikt veikta devas pielāgošana.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādu no tālāk minētajām zālēm, jo tad var būt nepieciešama devas pielāgošana vai rūpīga novērošana nolūkā pārliecināties, ka zālēm un/ vai VFEND saglabājas vēlamais 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 VFEND 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, efavirens, delavirdīns, nevirapīns) (lieto HIV ārstēšanai) (dažas efavirensa devas NEDRĪKST lietot vienlaikus ar VFEND),
- metadons (lieto heroīna atkarības ārstēšanai),
- alfentanils un fentanils, un citi īsas darbības opiāti, tādi kā sufentanils (pretsāpju līdzekļi, ko lieto ķirurģiskās procedūrās),

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

VFEND nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto droša kontracepcijas metode. Ja VFEND 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

VFEND var izraisīt neskaidru redzi vai radīt nepatīkami saasinātu jutīgumu pret gaismu. Tādos brīžos nevadiet transportlīdzekli un nestrādājiet ar darbmašīnām. Ja rodas redzes traucējumi, sazinieties ar ārstu.

VFEND satur saharozi

Šīs zāles satur saharozi 0,54 g/ml. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms VFEND lietošanas konsultējieties ar ārstu. Tas ir jāņem vērā pacientiem ar cukura diabētu. Var būt kaitīgs zobiem.

VFEND satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 5 ml suspensijas, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

VFEND satur benzoāta sāli/nātriju

Šīs zāles satur 12 mg benzoāta sāls (E211) katrā 5 ml devā.

3. Kā lietot VFEND

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

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

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

	Suspensija iekšķīgai lietošanai	
	Pacientiem ar 40 kg un lielāku ķermeņa svaru	Pacientiem ar svaru līdz 40 kg
Devu pirmajās 24 stundās (piesātinošā deva)	10 ml (400 mg) ik pēc 12 stundām pirmajās 24 stundās	5 ml (200 mg) ik pēc 12 stundām pirmajās 24 stundās
Pēc 24 stundām (balstdeva)	5 ml (200 mg) divas reizes dienā	2,5 ml (100 mg) divas reizes dienā

Ārsts var palielināt dienas devu līdz 7,5 ml (300 mg) divas reizes dienā, atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu.

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

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem ir sekojoša:

	Suspensija iekšķīgai lietošanai	
	Bērni vecumā no 2 līdz <12 gadiem un pusaudži vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa svaru līdz 50 kg	Pusaudži vecumā no 12 līdz 14 gadiem ar ķermeņa svaru 50 kg vai vairāk; visi pusaudži vecumā no 14 gadiem
Deva pirmajās 24 stundās (piesātinošā deva)	Jūsu ārstēšana tiks uzsākta ar infūzijām	10 ml (400 mg) ik pēc 12 stundām pirmo 24 stundu laikā
Pēc 24 stundām (balstdeva)	0,225 ml/kg (9 mg/kg) divas reizes dienā [maksimālā deva ir 8,75 ml (350 mg) divas reizes dienā]	5 ml (200 mg) divas reizes dienā

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

Suspensija jālieto vai nu stundu pirms ēšanas, vai divas stundas pēc ēšanas.

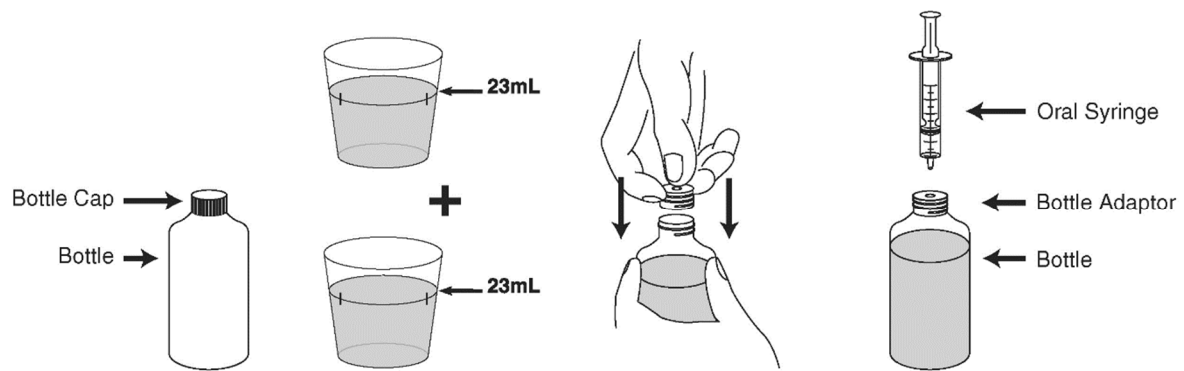
Ja Jūs vai Jūsu bērns lieto VFEND sēnīšu infekciju profilaksei, ārsts var likt pārtraukt VFEND lietošanu, ja Jums vai Jūsu bērnam parādās ar terapiju saistītas blakusparādības.

VFEND suspensiju nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm. Nav nepieciešams suspensiju papildus atšķaidīt ar ūdeni vai citiem šķīdumiem.

Norādījumi suspensijas pagatavošanai:

Ieteicams, lai farmaceits VFEND suspensiju atšķaidītu, pirms to iedotu Jums. Ja VFEND suspensija ir šķidrā veidā, tā ir atšķaidīta. Ja tā ir sausa pulvera veidā, tad Jums iekšķīgi lietojama suspensija jāatšķaida, sekojot zemāk norādītajai instrukcijai.

1. Sakratīt pudeli, lai atbrīvotu pulveri.
2. Noņemt vāciņu.
3. Pudelē ieliet 2 mērtrauciņus (mērtrauciņš atrodams iepakojuma iekšpusē) ūdens (kopā 46 ml). Piepildīt mērtrauciņu līdz augšējai atzīmes līnijai un ieliet ūdeni pudelē. Jums vienmēr jāpievieno kopumā 46 ml ūdens neatkarīgi no tās devas, kuru Jūs lietojat.
4. Uzlikt vāciņu un pudeli enerģiski kratīt 1 minūti. Pēc pagatavošanas suspensijas kopējam tilpumam jābūt 75 ml.
5. Noņemt vāciņu. Pudeles kaklā iespiest pudeles adapteru (kā norādīts zemāk esošajā attēlā). Adapterš nodrošinās iespēju zāles no pudeles iepildīt šļircē zāļu iekšķīgai ievadīšanai. Uzlikt pudelei vāciņu.
6. Uz pagatavotās suspensijas pudeles etiķetes uzrakstīt datumu, līdz kuram tā ir derīga (atšķaidītas suspensijas derīguma termiņš ir 14 dienas). Jebkura suspensijas atlikusī daļa pēc šī datuma ir jāiznīcina.

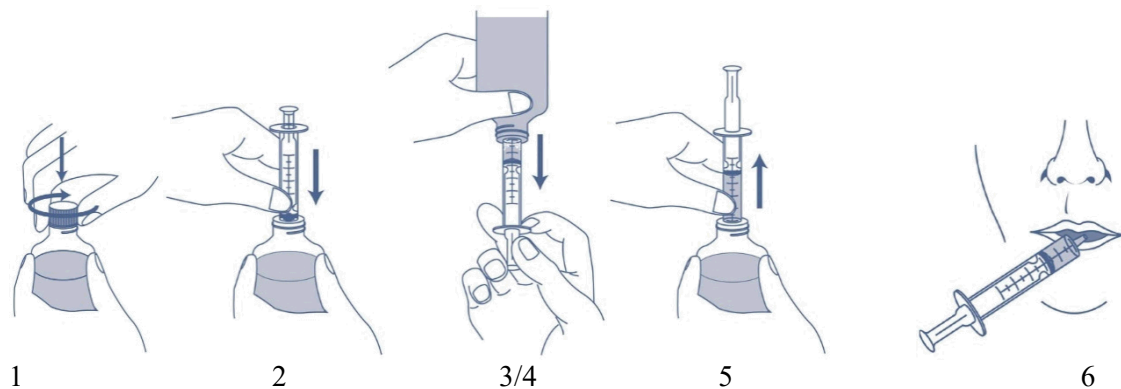


Oral syringe = Šļirce iekšķīgai zāļu ievadīšanai
 Bottle adaptor = Pudeles adapters
 Bottle cap = Pudeles vāciņš
 Bottle = Pudele

Lietošanas norādījumi:

Farmaceitam jādod padoms, kā nomērīt zāļu devu, izmantojot šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai, kas ir atrodama iepakojuma iekšpusē. Pirms VFEND suspensijas lietošanas, lūdzu, sekojiet zemāk norādītajai instrukcijai.

1. Pirms katras lietošanas sakratīt aizvērtu pagatavotās suspensijas pudeli apmēram 10 sekundes. Noņemt vāciņu.
2. Kad pudele atrodas stāvus uz līdzenas virsmas, ievietot šļirces galu adapterī.
3. Apgriezt pudeli otrādi, turot šļirci adapterī. Lēnām atvilkt šļirces virzuli līdz atzīmei, kur būs Jūsu deva.
4. Ja ir redzami lieli burbuļi, tad lēnām iespiediet virzuli atpakaļ šļircē. Tas zāles iespiedīs atpakaļ pudelē. Atkārtot 3. punktā minēto darbību.
5. Apgriezt pudeli atpakaļ stāvus, atstājot šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai tajā pašā vietā. No pudeles izņemt šļirci.
6. Ievietot šļirces galu mutē. Pagrieziet šļirces galu pret vaigu. LĒNI izspiediet šļirces virzuli. Neizšļākt zāles ātri. Ja zāles tiek dotas bērnam, pirms tam pārliecinieties, vai bērns atrodas sēdus stāvoklī vai tiek pieturēts stāvus.
7. Uzlikt pudeles vāciņu, neizņemot adapteri. Izmazgāt šļirci iekšķīgai zāļu ievadīšanai, kā norādīts zemāk.



Šļirces tīršana un uzglabāšana:

1. Šļirce ir jāmazgā pēc katras devas. No šļirces izņemt virzuli un abas daļas mazgāt siltā ziepju ūdenī. Pēc tam noskalot ar ūdeni.
2. Žāvēt katru daļu atsevišķi. Ielikt virzuli atpakaļ šļircē. Uzglabāt to sausā un drošā vietā kopā ar zālēm.

Ja esat lietojis VFEND vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot VFEND

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

Ja pārtraucat lietot VFEND

Pierādīts, ka tad, ja visas devas lieto paredzētajā laikā, Jūsu zāles iedarbojas daudz efektīvāk. Tādēļ svarīgi VFEND lietot pareizi – kā šajā instrukcijā iepriekš aprakstīts – līdz brīdim, kad Jūsu ārsts liek Jums beigt ārstēšanos.

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

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Nopietnas blakusparādības - pārtrauciet VFEND lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu

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

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var rasties biežāk nekā 1 pacientam no 10

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

Bieži: var rasties retāk nekā 1 pacientam no 10

- Deguna blakusdobumu iekaisums, smaganu iekaisums, drebuļi, nespēks
- Zems dažu veidu, tostarp smagu, sarkano (var būt saistīts ar imunitāti) un/vai balto (var būt vienlaikus ar drudzi) asins šūnu skaits, zems trombocītu (veicina asins recēšanu) skaits
- Zems cukura līmenis asinīs, zems kālija līmenis asinīs, zems nātrija līmenis asinīs
- Trauksme, depresija, apjukums, satraukums, bezmiegs, halucinācijas
- Krampji, tremors vai nekontrolētas muskuļu kustības, durstošas sajūtas vai izmainījies ādas jutīgums, paaugstināts muskuļu tonuss, miegainība, reibonis
- Asiņošana acī
- 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), šķidruma uzkrāšanās plaušās
- Aizcietējums, gremošanas traucējumi, lūpu iekaisums
- Dzelte, aknu iekaisums un aknu bojājumi
- Ādas izsitumi, kas var izraisīt nopietnus pūslīšveida izsitumus un ādas lobīšanos, kam raksturīgs līdzens, apsārtis, ar maziem saplūdušiem mezgliņiem klāts ādas laukums, ādas apsārtums
- Nieze
- Matu izkrišana
- Sāpes mugurā
- Nieru mazspēja, asinis urīnā, izmaiņas nieru funkcionālajos rādītājos
- 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 eozinofīlu skaits
- Pavājināta virsnieru dziedera darbība, pavājināta vairogdziedzera darbība
- Izmaiņas smadzeņu darbībā, Parkinsona sindromam līdzīgi simptomi, nerva bojājuma izraisīts nejutīgums, sāpes, durstošas vai dedzinošas sajūtas rokās un kājās
- Koordinācijas vai līdzsvara traucējumi
- Smadzeņu tūska
- Redzes dubultošanās, nopietni patoloģiski acs stāvokļi, ieskaitot acu un plakstiņu iekaisumu un sāpes, patoloģiskas acs kustības, redzes nerva bojājumu, kā rezultātā pasliktinās redze, rodas redzes nerva diska tūska
- Samazināta taktīlā jutība
- Izmainīta garšas sajūta
- Dzirdes traucējumi, dzīvēšana 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 (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, nekontrolējamas 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 (tūsku), niezoši vai jēli biezas, sarkanas ādas apgabali ar sudrabkrāsas plēksnēm, ādas un gļotādas kairinājums, dzīvībai bīstamas ādas problēmas, 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

Zināms, ka VFEND 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 VFEND 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 VFEND

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai: pirms izšķīdināšanas uzglabāt ledusskapī 2°C - 8°C.

Pagatavota suspensija:

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neatdzesēt un nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

14 dienas pēc atšķaidīšanas jebkura suspensijas atlikusī daļa ir jāiznīcina.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko VFEND satur:

- Aktīvā viela ir vorikonazols. Katra pudele satur 45 g pulvera, ko atšķaidot ar ūdeni kā rekomendēts, iegūst 70 ml suspensijas. Viens mililitrs pagatavotās suspensijas satur 40 mg vorikonazola. (Skatīt 3. punktu „Kā lietot VFEND”).
- Pārējās sastāvdaļas ir saharoze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, titāna dioksīds, ksantāna sveķi, nātrijs citrāts, nātrijs benzoāts, citronskābe, dabīgs apelsīnu aromāts (skatīt 2. punktu, VFEND 40 mg/ml pulveris iekšķīgas suspensijas pagatavošanai satur saharozi, benzoāta sāli (nātrijs benzoātu) un nātriju).

VFEND ārējais izskats un iepakojums

VFEND ir balts vai gandrīz balts pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, to atšķaidot ar ūdeni iegūst baltu vai gandrīz baltu suspensiju ar apelsīnu aromātu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Beļģija.

Ražotājs

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francija

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

**Beļģi /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvija
Tel: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

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