

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Voriconazole Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Voriconazole Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen tabletti sisältää 50 mg vorikonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 63 mg laktoosia (monohydraattina).

Voriconazole Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jokainen tabletti sisältää 200 mg vorikonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 251 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Voriconazole Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä läpimitaltaan noin 7,0 mm:n kalvopäällysteinen tabletti, jossa on korkokuva ”V50” toisella eikä mitään merkintää toisella puolella.

Voriconazole Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikionmuotoinen, pituudeltaan noin 15,6 mm:n ja leveydeltään noin 7,8 mm:n kalvopäällysteinen tabletti, jossa on korkokuva ”V200” toisella eikä mitään merkintää toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voriconazole Accord on laajakirjainen triatsoleihin kuuluva sienilääke, ja sen käyttöaiheet aikuisille ja ≥ 2 -vuotiaille lapsille ovat seuraavat:

Invasiivisen aspergilloosin hoito.

Kandidemian hoito potilailla, joilla ei ole neutropeniaa.

Flukonatsoliresistenttien, vakavien, invasiivisten *Candida*-infektioiden hoito (*C. krusei* mukaan lukien).

Scedosporium- ja *Fusarium*-lajien aiheuttamien vakavien sieni-infektioiden hoito.

Voriconazole Accordia tulisi annostella pääasiallisesti potilaille, joilla on progressiivisia, mahdollisesti henkeä uhkaavia infektioita.

Invasiivisten sieni-infektioiden profylaksia korkean riskin allogeenisen hematopieettisen kantasolusiirteen (HSCT) saannin yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilasta on seurattava elektrolyyttitasapainon häiriöiden, kuten hypokalemian, hypomagnesemian ja hypokalsemian, varalta sekä ennen vorikonatsolioidon aloittamista että sen aikana, ja häiriöt on tarvittaessa korjattava (ks. kohta 4.4).

Vorikonatsolia voi myös olla saatavana infuusiokuiva-aineena liuosta varten, infuusiokuiva-aineena ja liuottimena liuosta varten sekä jauheena oraalisuspensiota varten, ei kuitenkaan tällä kauppanimellä.

Hoito

Aikuiset

Hoito on aloitettava noudattaen joko laskimoon tai suun kautta annettavalle vorikonatsolille määriteltyä kyllästysannostusta, jotta 1. päivänä päästäisiin vakaata tilaa lähellä oleviin plasmapitoisuuksiin. Suuren oraalisen hyötyosuuden perusteella (96 %, ks. kohta 5.2) intravenoosista antotavasta voidaan siirtyä suun kautta antoon tai päinvastoin, tarpeen mukaan.

Tarkemmat annostusta koskevat ohjeet on annettu oheisessa taulukossa:

	Laskimoon	Suun kautta	
		Vähintään 40 kg painavat potilaat*	Alle 40 kg* painavat potilaat
Kyllästysannos (ensimmäiset 24 tuntia)	6 mg/kg 12 tunnin välein	400 mg 12 tunnin välein	200 mg 12 tunnin välein
Ylläpitoannos (ensimmäisten 24 tunnin jälkeen)	4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa	200 mg kahdestivuorokaudessa	100 mg kahdestivuorokaudessa

* Myös 15-vuotiaat ja tätä vanhemmat potilaat

Hoidon kesto

Hoidon keston tulee olla niin lyhyt kuin mahdollista potilaan kliinisen ja mykologisen vasteen mukaan. Jos pitkäaikainen altistus kestää yli 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annoksen muuttaminen (aikuiset)

Jos potilaan hoitovaste ei ole riittävä, ylläpitoannos voidaan suurentaa 300 mg:aan kahdesti vuorokaudessa suun kautta annettaessa. Alle 40 kg painaville potilaille voidaan suun kautta annettava annos nostaa 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Jos potilas ei siedä hoitoa suuremmalla annoksella, suun kautta annettavaa annosta on pienennettävä 50 mg kerrallaan ylläpitoannokseen 200 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 100 mg kahdesti vuorokaudessa alle 40 kg painavilla).

Profylaktisessa käytössä, ks. alla.

Lapset (2–<12-vuotiaat) ja pienipainoiset nuoret murrosikäiset (12–14-vuotiaat, jotka painavat < 50 kg)

Vorikonatsolia annetaan lasten annostuksella, koska näillä nuorilla murrosikäisillä vorikonatsolin metabolia saattaa olla enemmän lasten kuin aikuisten kaltainen.

Suosittelun annostus on seuraava:

	Laskimoon	Suun kautta
Kyllästysannos (ensimmäiset 24 tuntia)	9 mg/kg 12 tunnin välein	Ei suositella
Ylläpitoannos (ensimmäisten 24 tunnin jälkeen)	8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa	9 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (enimmäisannos 350 mg kahdesti vuorokaudessa)

Huomaa: Perustuu populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, jossa oli mukana 112 lapsipotilasta (2–<12-vuotiasta) ja 26 nuorta (12–<17-vuotiasta), joiden immuniteetti oli heikentynyt.

On suositeltavaa aloittaa hoito laskimonsisäisellä (i.v.) annolla ja antoa suun kautta on harkittava vasta, kun potilaan kliininen tila on merkittävästi parantunut. On huomattava, että vorikonatsolin altistus i.v.-annoksella 8 mg/kg on noin 2-kertainen verrattuna suun kautta otettuun annokseen 9 mg/kg.

Suun kautta antoa koskevat suositukset lapsille perustuvat tutkimuksiin, joissa vorikonatsolia annettiin jauheena oraalisuspensiota varten. Bioekvivalenssia jauheen oraalisuspensiota varten ja tablettien välillä ei ole tutkittu lapsipotilailla. Koska lapsipotilailla lääkkeen oletettu kauttakulku aika maha-suolikanavassa on rajoittunut, tablettien imeytyminen voi olla lapsilla erilaista kuin aikuispotilailla. Siksi 2–<12-vuotiaille lapsipotilaille suositellaan käytettäväksi oraalisuspensiota.

Kaikki muut nuoret (12–14-vuotiaat, jotka painavat ≥ 50 kg; 15–17-vuotiaat painosta riippumatta)
Vorikonatsolia annetaan aikuisten annos.

Annoksen muuttaminen (2–<12-vuotiaat lapsipotilaat ja nuoret (12–14-vuotiaat, jotka painavat < 50 kg))

Jos potilaan hoitovaste ei ole riittävä, annosta voidaan lisätä vaiheittain 1 mg/kg:n välein (tai 50 mg:n välein, jos alussa käytettiin enimmäisannosta 350 mg suun kautta). Jos potilas ei siedä hoitoa, vähennä annosta vaiheittain 1 mg/kg:n välein (tai 50 mg:n välein, jos alussa käytettiin enimmäisannosta 350 mg suun kautta).

Käyttöä 2–<12-vuotiaille lapsipotilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Profylaksia aikuisilla ja lapsilla

Profylaksia tulee aloittaa siirteen päivänä, ja sitä voidaan jatkaa korkeintaan 100 päivää. Profylaksian tulee olla mahdollisimman lyhyt invasiivisen sieni-infektion (IFI) kehittymisen riskin mukaan määriteltynä neutropeniana tai immunosuppressio. Sitä saa jatkaa enintään 180 päivää siirron jälkeen, mikäli immunosuppressio jatkuu tai ilmenee käänteishyljintäsairaus (GvHD) (ks. kohta 5.1).

Annostus

Suositteluhoito-ohjelma profylaksiaan on sama kuin hoidossa vastaaville ikäryhmille. Ks. yllä olevat hoitotaulukot.

Profylaksian kesto

Vorikonatsolin käytön turvallisuutta ja tehoa pitempään kuin 180 päivän ajan ei ole riittävästi tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Jos vorikonatsolin käyttö profylaksiassa kestää kauemmin kuin 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Seuraavat ohjeet koskevat sekä hoitoa että profylaksiaa:

Annoksen muuttaminen

Profylaktisessa käytössä annoksen muutoksia ei suositella tehon puuttuessa tai hoitoon liittyvien haittavaikutusten yhteydessä. Hoitoon liittyvien haittavaikutusten yhteydessä vorikonatsolin käytön keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykoottien käyttöä on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Annoksen muuttaminen samanaikaisessa annostelussa muiden lääkkeiden kanssa

Fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin suun kautta annettavaa ylläpitoannosta suurennetaan 200 mg:sta 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa), ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Vorikonatsolin ja rifabutiinin yhdistelmää pitäisi välttää, jos mahdollista. Jos kuitenkin tämän yhdistelmän käyttö on pakottavista syistä tarpeen, vorikonatsolin suun kautta annettavaa ylläpitoannosta voidaan suurentaa 200 mg:sta 350 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa), ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Efavirentsiä voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannos suurennetaan 400 mg:aan 12 tunnin välein ja efavirentsiannos puolitetaan (300 mg:aan kerran vuorokaudessa). Vorikonatsolihoito lopettamisen jälkeen efavirentsiannos palautetaan alkuperäiselle tasolle (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta suun kautta otetun vorikonatsolin farmakokinetiikkaan. Siksi suun kautta otettavaa annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa, jonka aste vaihtelee lievästä vaikeaan (ks. kohta 5.2).

Vorikonatsolin puhdistuma on 121 ml/min hemodialyysissä. Neljän tunnin dialysointi ei poista vorikonatsolia siinä määrin, että annosta tulisi muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

On suositeltavaa käyttää tavanomaisia kyllästysannoksia, mutta puolittaa ylläpitoannos, jos vorikonatsolia saavalla potilaalla on lievä tai kohtalainen maksakirroosi (Child-Pugh A ja B) (ks. kohta 5.2).

Vorikonatsolia ei ole tutkittu vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh C) sairastavilla potilailla.

Saatavilla on rajallinen määrä tietoa vorikonatsolin turvallisuudesta potilailla, joiden maksan toimintakokeiden arvot ovat poikkeavia (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], alaniiniaminotransferaasi [ALAT], alkalinen fosfataasi [AFOS] tai kokonaisbilirubiini > 5 kertaa normaaliarvon yläraja).

Kohonneet maksan toimintakoearvot ja kliiniset merkit maksavaurioista, kuten ikterus ovat liittyneet vorikonatsoliin ja sitä tulee käyttää vain, jos hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Potilaita, joilla on vakavaa maksan vajaatoimintaa, on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Vorikonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiailla potilailla ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Voriconazole Accord kalvopäällysteiset tabletit otetaan vähintään tuntia ennen tai vähintään tunti aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen anto CYP3A4-substraattien terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai kinidiinin kanssa, koska näiden lääkkeiden kohonneet plasmapitoisuudet voivat aiheuttaa QT_c-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen anto rifampisiinin, karbamatsepiinin tai fenobarbitaalin kanssa, koska nämä lääkkeet todennäköisesti pienentävät vorikonatsolin pitoisuutta plasmassa merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Tavanomaisen vorikonatsoliannoksen samanaikainen anto efavirensiannoksen 400 mg kerran vuorokaudessa tai tätä suuremman kanssa on vasta-aiheista, koska näillä annoksilla efavirensi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia merkittävästi terveillä tutkimushenkilöillä. Vorikonatsoli suurentaa myös merkittävästi efavirensin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5; pienet annokset ks. kohta 4.4).

Samanaikainen anto suuren ritonaviiriannoksen (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, koska suuri ritonaviiriannos pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia merkittävästi terveillä tutkimushenkilöillä (ks. kohta 4.5; pienet annokset, ks. kohta 4.4).

Samanaikainen anto torajyväalkaloidien kanssa (ergotamiini, dihydroergotamiini), jotka ovat CYP3A4-substraatteja, koska näiden lääkkeiden suurentuneet pitoisuudet plasmassa voivat johtaa ergotismiin (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen anto sirolimuusin kanssa, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi sirolimuusin plasmapitoisuutta (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen anto mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Voriconazole Accordia potilaille, joilla on ollut yliherkkyysreaktio jollekin atsolyhdisteelle (ks. myös kohta 4.8).

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Vorikonatsoli on liitetty QT_c-ajan pidentymiseen. Vorikonatsolia käyttäneillä potilailla, joilla on ollut muita riskitekijöitä, kuten kardiotoksinen kemoterapia, kardiomyopatia, hypokalemia tai muu samanaikainen lääkitys, joka on saattanut aiheuttaa tilan, on raportoitu harvoja tapauksia kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa. Vorikonatsolia tulisi annostella varovasti potilaille, joilla on proarytmialle herkistäviä tekijöitä, kuten

- synnynnäinen tai hankittu pidentynyt QT_c-aika
- kardiomyopatia, erityisesti jos potilaalla on sydämen vajaatoimintaa
- sinusbradykardia
- oireisia sydämen rytmihäiriöitä entuudestaan
- samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QT_c-aikaa. Potilasta olisi seurattava elektrolyytitasapainon häiriöiden, kuten hypokalemian, hypomagnesemian ja hypokalsemian, varalta sekä ennen vorikonatsolihoitoa aloittamista että sen aikana, ja häiriöt olisi tarvittaessa korjattava (ks. kohta 4.2). Terveillä vapaaehtoisilla on tutkittu vorikonatsolin kerta-annoksen vaikutusta QT_c-aikaan annoksilla, jotka olivat jopa nelinkertaisia normaaliin vuorokausiannokseen verrattuna. Yhdenkään tutkitavan henkilön QT_c ei ylittänyt potentiaalisesti kliinisesti merkittävää 500 millisekunnin kynnystä (ks. kohta 5.1).

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vakavia maksareaktiota vorikonatsolihoiton aikana (mukaan lukien kliininen maksatulehdus, kolestaasi ja fulminantti maksan vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtava). Maksareaktioita on havaittu esiintyvän ensisijaisesti potilailla, joilla on jokin muu vakava perussairaus (lähinnä hematologinen maligniteetti). Ohimeneviä maksareaktioita, kuten maksatulehduksia ja ikterusta on esiintynyt potilailla, joilla ei ole muita tunnistettavia riskitekijöitä. Maksan häiriöt ovat yleensä korjaantuneet, kun hoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Maksan toiminnan seuraaminen

Voriconazole Accordia saavia potilaita tulee seurata tarkasti maksatoksisuuden varalta. Maksan toiminnan arviointi laboratoriotestein (etenkin ASAT ja ALAT) tulee sisällyttää kliiniseen hoitoon Voriconazole Accord -hoitoa aloitettaessa sekä ainakin viikottain ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Hoidon keston tulisi olla mahdollisimman lyhyt, mutta jos hoitoa kuitenkin jatketaan hyöty-riskiarvion perusteella (ks. kohta 4.2), seurantatiheys voidaan harventaa kuukausittaiseksi, jos maksan toimintakokeissa ei ole muutoksia.

Jos maksan toimintakokeiden arvot nousevat ilmeisen korkeiksi, Voriconazole Accord -hoito tulee keskeyttää, ellei lääkärin arviointi potilaalle hoidosta koituvista hyödyistä ja riskeistä anna aihetta jatkuvaan käyttöön.

Sekä lasten että aikuisten maksan toimintaa tulee seurata.

Vakavat ihohaittavaikutukset

- *Fototoksisuus*

Lisäksi Voriconazole Accord -hoitoon on liittynyt fototoksisuutta ja siihen liittyviä reaktioita, kuten pisamia, pigmenttiläiskiä ja aktiivista keratoosia, ja pseudoporfyriaa. On suositeltavaa, että kaikki potilaat, mukaan lukien lapset, välttävät altistumista suoralle auringonvalolle Voriconazole Accord -hoidon aikana ja käyttävät suojaavaa vaatetusta ja korkean suojakertoimen aurinkovoidetta.

- *Ihon levyepiteelikarsinooma*

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu potilailla, joista osalla on raportoitu aiempia fototoksisuusreaktioita. Jos potilas saa fototoksisen reaktion, Voriconazole Accord -hoidon keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykoottien käyttöä on harkittava monitieteellisen konsultaation jälkeen, ja potilas on lähetettävä ihotautien erikoislääkärille. Jos Voriconazole Accord -hoitoa päätetään silti jatkaa, premalignien vaurioiden varhaisen havaitsemisen ja hoidon vuoksi dermatologinen arviointi on suoritettava järjestelmällisesti ja säännöllisesti. Voriconazole Accord -hoito on lopetettava, jos havaitaan premaligneja ihovaurioita tai levyepiteelikarsinoomaa (ks. alla kohta Pitkäkestoinen hoito).

- *Hilseilevät ihoreaktiot*

Vorikonatsolin käytössä on raportoitu vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan on. Jos potilaalle tulee ihottumaa, häntä on seurattava tarkkaan, ja jos leesiot pahenevat, Voriconazole Accord -hoito on lopetettava.

Pitkäkestoinen hoito

Yli 180 vuorokauden (6 kuukauden) altistus (hoidossa tai profylaksiassa) edellyttää hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia ja lääkärin on siksi harkittava tarvetta rajoittaa altistumista Voriconazole Accordille (ks. kohta 4.2 ja 5.1).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu pitkäaikaisen Voriconazole Accord -hoidon yhteydessä.

Elinsiirtopotilailla on raportoitu ei-infektioperäistä luukalvotulehdusta, johon on liittynyt kohonneita fluoridin ja alkaalisen fosfaatin pitoisuuksia. Jos potilaalle kehittyy luukalvotulehdukseen sopivaa luustokipua ja radiologisia muutoksia, Voriconazole Accord -hoidon keskeyttämistä on harkittava monitieteellisen konsultaation jälkeen.

Näkökykyyn liittyvät häiritsevät vaikutukset

Pitkittyneitä näkökykyyn liittyneitä häiritsevyyksiä, mukaan lukien näön sumenemista, näköhermon tulehdusta ja papilledemaa, on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Munuaishäiritsevät vaikutukset

Vorikonatsoli-hoidossa olevilla vakavasti sairailta potilailla on todettu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. On todennäköistä, että vorikonatsolilla hoidetut potilaat saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita ja että heillä on samanaikaisia tiloja, jotka saattavat vähentää munuaistoimintaa (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toiminnan seuraminen

Potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava poikkeamien kehittymisen varalta. Potilaan hoitoon on suotavaa sisällyttää laboratoriotestit, joilla arvioidaan munuaistoimintaa, erityisesti seerumin kreatiniinia.

Haiman toiminnan seuraminen

Potilaita, etenkin lapsia, joilla on akuutin haimatulehduksen riskitekijöitä (esim. äskettäinen kemoterapia, hematopoieettisten kantasolujen siirto), on seurattava tarkoin Voriconazole Accord -hoidon aikana. Tällaisessa kliinisessä tilanteessa voidaan harkita seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuksien seuranta.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehokkuutta alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu (ks. myös kohdat 4.8 ja 5.1). Vorikonatsoli on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaille lapsipotilaille. Kohonneita maksaentsyymiarvoja havaittiin esiintyvän useammin lapsipotilaille (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa on seurattava sekä lapsilla että aikuisilla. Suun kautta annetun vorikonatsolin biologinen hyötyosuus saattaa kuitenkin olla rajoittunut 2–<12-vuotiailla lapsipotilaille, joilla on imeytymishäiriö ja ikäisekseen erittäin alhainen ruumiinpaino. Tällöin suositellaan vorikonatsolin antoa laskimoon.

- Ihon levyepiteelikarsinoma

Fototoksisten reaktioiden frekvenssi on korkeampi lapsipotilaille. Koska kehitystä kohti ihon levyepiteelikarsinomia on raportoitu, tiukat toimenpiteet valolta suojaamiseksi ovat perusteltuja tässä potilasryhmässä. Lapsilla, jotka saavat valon aiheuttamia vaurioita kuten pigmenttiläiskiä tai pisamia, aurinko välttämistä ja dermatologista seuranta suositellaan myös hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Profylaksia

Hoitoon liittyvien häiritsevyyksien yhteydessä (maksatoksisuus, vakavat ihoreaktiot mukaan lukien fototoksisuus ja ihon levyepiteelikarsinoma, vakavat tai pitkittyneet näköhäiriöt ja periostiitti), vorikonatsolihoitoon keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykoottien käyttöä on harkittava.

Fenytoiini (CYP2C9-substraatti ja voimakas CYP450-indukti)

Fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan, kun fenytoiinia annetaan yhtä aikaa vorikonatsolin kanssa. Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia (ks. kohta 4.5).

Efavirentsi (CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti)

Kun vorikonatsolia annetaan yhdessä efavirentsin kanssa, vorikonatsoliannos on suurennettava 400 mg:aan 12 tunnin välein ja efavirentsiannos on pienennettävä 300 mg:aan 24 tunnin välein (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Rifabutiini (voimakas CYP450-induktori)

Täydellisen veren kuvan ja rifabutiinin aiheuttamien hättävien vaikutusten (esimerkiksi uveiitti) tarkkaa seuranta suositellaan, kun rifabutiinia annetaan samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa. Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia (ks. kohta 4.5).

Ritonaviiri (potentti CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti)

Vorikonatsolin ja pienen ritonaviiriannoksen (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaista antoa on vältettävä, jollei hyöty-riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä potilaalle (ks. kohdat 4.5 ja 4.3).

Everolimuusi (CYP3A4-substraatti, P-glykoproteiinin substraatti)

Vorikonatsolin ja everolimuusin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta. Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa, jotta tällaisen tilanteen varalle voitaisiin antaa annossuosituksia (ks. kohta 4.5).

Metadoni (CYP3A4-substraatti)

Metadonipitoisuudet suurenevat samanaikaisen vorikonatsolin annon jälkeen. Siksi samanaikaisesti metadonia ja vorikonatsolia saavaa potilasta tulisi seurata tiiviisti metadoniin liittyvien hättävien vaikutusten ja toksisuuden, myös QT_c-ajan pitenemisen, varalta. Metadoniannosta on ehkä pienennettävä (ks. kohta 4.5).

Lyhytvaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatit)

Alfentaniilin, fentanyylin sekä muiden lyhytvaikutteisten, rakenteeltaan alfentaniilin kaltaisten ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. sufentaniilin) annoksen pienentämistä on harkittava samanaikaisessa annossa vorikonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5). Koska alfentaniilin puoliintumisaika 4-kertaistuu samanaikaisessa annossa vorikonatsolin kanssa, ja koska riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa vorikonatsolin ja fentanyylin samanaikainen käyttö suurensi fentanyylin keskimääräistä AUC_{0-∞}-arvoa, potilaan tiivis seuranta opiaatteihin liittyvien hättävien vaikutusten varalta (mukaan lukien hengitystoiminnan pitempi seuranta) on ehkä tarpeen.

Pitkävaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatti)

Oksikodonin ja muiden CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien pitkävaikutteisten opiaattien (esim. hydrokodonin) annoksen pienentämistä on harkittava, kun niitä annetaan samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa. Potilaan tiivis seuranta opiaatteihin liittyvien hättävien vaikutusten varalta saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Flukonatsoli (CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä)

Suun kautta annettavan vorikonatsolin ja suun kautta annettavan flukonatsolin samanaikainen anto suurensi vorikonatsolin C_{max}- ja AUC_τ-arvoja merkittävästi terveillä koehenkilöillä. Pienempää annosta ja/tai vorikonatsolin ja flukonatsolin annostiheyttä, jotka poistaisivat tämän vaikutuksen, ei ole selvitetty. Jos vorikonatsolia käytetään peräkkäin flukonatsolin jälkeen, vorikonatsoliin liittyvien hättävien vaikutusten seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Voriconazole Accord -tabletit sisältävät laktoosia, eikä niitä tule antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vorikonatsoli metaboloituu sytokromi-P450-isoentsyymien CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 vaikutuksesta ja estää näiden aktiivisuutta. Näiden isoentsyymien estäjät voivat suurentaa ja induktorit vastaavasti pienentää vorikonatsolin pitoisuutta plasmassa. Vorikonatsoli voi suurentaa näiden CYP450-isoentsyymien vaikutuksesta metaboloituvien aineiden pitoisuuksia plasmassa. Ellei toisin ole ilmoitettu, lääkeaineinteraktioita koskevat tutkimukset on tehty terveillä aikuisilla miespuolisilla koehenkilöillä vakaaseen tilaan saakka toistuvaa suun kautta annettua vorikonatsoliannostusta 200 mg kahdesti vuorokaudessa käyttäen. Tulokset pätevät muihin ihmisryhmiin ja antotapoihin.

Varovaisuutta on noudatettava vorikonatsolin annossa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti tunnetusti QTc-aikaa pidentävää lääkitystä. Samanaikainen anto on vasta-aiheista tapauksissa, joissa vorikonatsoli voi myös suurentaa CYP3A4-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden (tietyt antihistamiinit, kinidiini, sisapridi, pimotsidi) pitoisuuksia plasmassa (ks. seuraava teksti ja kohta 4.3).

Taulukko yhteisvaikutuksista

Vorikonatsolin ja muiden lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset on listattu jäljempänä olevaan taulukkoon. Nuolen suunta pohjautuu kunkin farmakokineettisen parametrin osalta geometrisen keskiarvon 90 %:n luottamusväliin seuraavasti, kun parametri on luottamusvälialueen 80–125 % sisällä (\leftrightarrow), sen alle (\downarrow) tai sen yli (\uparrow). Huomautusmerkki (*) ilmaisee kaksisuuntaista interaktiota. AUC τ tarkoittaa pitoisuus-aika-käyrän alla olevaa pinta-alaa annostusvälillä, AUC t käyrän alla olevaa pinta-alaa nollapisteestä havaittavaan mittaustulokseen ja AUC $0-\infty$ käyrän alla oleva pinta-alaa nollapisteestä äärettömyyteen.

Yhteisvaikutukset on esitetty taulukossa seuraavassa järjestyksessä: vasta-aiheet, annostuksen muuttamista ja huolellista kliinistä ja/tai biologista seurantaa vaativat ja lopuksi ne, joilla ei ole farmakokineettistä merkitystä, mutta joilla saattaa olla kliinistä merkitystä tällä terapia-alueella.

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, kinidiini ja terfenadiini [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, näiden lääkkeiden pitoisuuden nousu plasmassa voi johtaa QT c -ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Karbamatsepiini ja pitkävaikutteiset barbituraatit (esim. fenobarbitaali, mefobarbitaali) [voimakkaita CYP450- induktoreja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että karbamatsepiini ja pitkävaikutteiset barbituraatit pienentävät vorikonatsolin pitoisuutta plasmassa merkittävästi.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Efavirentsi (ei- nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä) [CYP450-induktori, CYP3A4- estäjä ja -substraatti]	Efavirentsi C $_{max}$ \uparrow 38 % Efavirentsi AUC τ \uparrow 44 % Vorikonatsoli C $_{max}$ \downarrow 61 % Vorikonatsoli AUC τ \downarrow 77 %	Vorikonatsolin ja efavirentsin tavanomaiset annokset vähintään 400 mg kerran vuorokaudessa ovat vasta- aiheisia (ks. kohta 4.3).

<p>Efavirentsi 400 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 200 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*</p> <p>Efavirentsi 300 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*</p>	<p>Verrattuna efavirentsiin 600 mg kerran vuorokaudessa Efavirentsi C_{max} ↔ Efavirentsi AUC_{τ} ↑ 17 %</p> <p>Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 23 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 7 %</p>	<p>Vorikonatsolia voi antaa samanaikaisesti efavirentsin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannosta suurennetaan 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja efavirentsin annosta pienennetään 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirentsin alkuperäinen annos on palautettava (ks. kohta 4.2 ja 4.4).</p>
<p>Torajyväalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini) [CYP3A4-substraatteja]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa torajyväalkaloidien pitoisuutta plasmassa ja johtaa ergotismiin.</p>	<p>Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Rifabutiini [voimakas CYP450-induktori]</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 350 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↓ 69 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 78 %</p> <p>Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↓ 4 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 32 %</p> <p>Rifabutiini C_{max} ↑ 195 % Rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 104 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 87 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä ellei saatava hyöty ylitä riskiä. Vorikonatsolin laskimoon annettavaa ylläpitoannosta voidaan suurentaa määrään 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai suun kautta annettava ylläpitoannosta 200 mg:sta 350 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 4.2). Täydellisen veren kuvan ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveitin) huolellista seuranta suositellaan annettaessa rifabutiinia samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa.</p>

Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) <i>[voimakas CYP450-induktori]</i>	Vorikonatsoli C_{max} ↓ 93 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 96 %	Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)
Ritonaviiri (proteasiinestäjä) <i>[voimakas CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti]</i>	Ritonaviiri C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ↓ 66 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 82 %	Vorikonatsolin ja suurten ritonaviiriannosten (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolin ja pienten ritonaviiriannosten (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaista antoa on vältettävä, jollei potilaan hyöty-riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.
Suuri annos (400 mg kahdesti vuorokaudessa)		
Pieni annos (100 mg kahdesti vuorokaudessa)*	Ritonaviiri C_{max} ↓ 25 % Ritonaviiri AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonatsoli C_{max} ↓ 24 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 39 %	
Mäkikuisma <i>[CYP450-induktori, P-glykoproteiinin induktori]</i> 300 mg kolmesti vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg:n kerta-annoksen kanssa)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Vorikonatsoli $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)

Everolimuusi [CYP3A4-substraatti, P-glykoproteiinin substraatti]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta plasmassa.	Vorikonatsolin ja everolimuusin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).
Flukonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa) [CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä]	Vorikonatsoli C_{max} ↑ 57 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonatsoli C_{max} Ei määritetty Flukonatsoli AUC_{τ} Ei määritetty	Pienempää annosta ja/tai vorikonatsolin ja flukonatsolin annostiheyttä, jotka poistaisivat tämän vaikutuksen, ei ole selvitetty. Jos vorikonatsolia käytetään peräkkäin flukonatsolin jälkeen, vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seuranta suositellaan.
Fenytoiini [CYP2C9-substraatti ja voimakas CYP450-induktori] 300 mg kerran vuorokaudessa 300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*	Vorikonatsoli C_{max} ↓ 49 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoiini C_{max} ↑ 67 % Fenytoiini AUC_{τ} ↑ 81 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 34 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 39 %	Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia. Plasman fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan. Fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin laskimoon annettava ylläpitoannos suurennetaan määrään 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai suun kautta annettava ylläpitoannos 200 mg:sta 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 4.2).
Antikoagulantit Varfariini (30 mg:n kerta-annos annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 300 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa) [CYP2C9-substraatti] Muut suun kautta annettavat kumariinit (esim. fenprokumoni ja asenokumaroli) [CYP2C9- ja CYP3A4-substraatteja]	Protrombiiniaika piteni enintään noin kaksinkertaiseksi Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa kumariinien pitoisuuksia plasmassa ja pidentää siten protrombiiniaikaa.	Protrombiininajan tai muiden sopivien veren hyytymistä mittaavien testien tarkkaa seuranta suositellaan, ja antikoagulanttien annosta on muutettava näiden tulosten mukaisesti.

<p>Bentsodiatsepiinit (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) [CYP3A4-substraatteja]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa ja johtaa sedatiivisen vaikutuksen pidentymiseen.</p>	<p>Bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä on harkittava.</p>
<p>Immuunivastetta vähentävät lääkkeet [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Sirolimuusi (2 mg:n kerta-annos)</p> <p>Siklosporiini (voinniltaan vakailla munuaissiirtopotilailla, jotka saavat jatkuvaa siklosporiinihoitoa)</p> <p>Takrolimuusi (0,1 mg/kg, kerta-annos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Sirolimuusi C_{max} ↑ 6,6-kertainen Sirolimuusi $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-kertainen</p> <p>Siklosporiini C_{max} ↑ 13 % Siklosporiini AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimuusi C_{max} ↑ 117 % Takrolimuusi AUC_t ↑ 221 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja sirolimuusin samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia jo käyttävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää siklosporiiniannos puoleen entisestä ja seurata siklosporiinipitoisuutta tarkkaan. Siklosporiinipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on siklosporiinipitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</p> <p>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan takrolimuusia jo käyttävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää takrolimuusiannos kolmannekseen alkuperäisannoksesta ja seurata takrolimuusipitoisuutta tarkasti. Takrolimuusipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on takrolimuusipitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</p>
<p>Pitkävaikutteiset opiaatit [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Oksikodoni (10 mg:n kerta-annos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Oksikodoni C_{max} ↑ 1,7-kertainen Oksikodoni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-</p>	<p>Oksikodonin ja muiden pitkävaikutteisten CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. hydrokodonin) annoksen pienentämistä on harkittava.</p>

	kertainen	Potilaan tiivis seuranta opiaattien käyttöön liittyvien haittavaikutusten varalta voi olla tarpeen.
Metadoni (32–100 mg kerran vuorokaudessa) [CYP3A4-substraatti]	R-metadoni (aktiivinen) C_{max} ↑ 31 % R-metadoni (aktiivinen) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadoni C_{max} ↑ 65 % S-metadoni AUC_{τ} ↑ 103 %	Potilaan tiivistä seurantaa metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QT-ajan pitenemisen, varalta suositellaan. Metadoniannosta voi olla tarpeen pienentää.
Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID:t) [CYP2C9-substraatteja] Ibuprofeeni (400 mg:n kerta-annos) Diklofenaakki (50 mg:n kerta-annos)	S-ibuprofeeni C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenaakki C_{max} ↑ 114 % Diklofenaakki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä suositellaan tiivistä seurantaa haittavaikutusten ja toksisuuden suhteen. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden annostusta voi olla tarpeen pienentää.
Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa)* [CYP2C19-estäjä, CYP2C19- ja CYP3A4-substraatti]	Omepratsoli C_{max} ↑ 116 % Omepratsoli AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonatsoli C_{max} ↑ 15 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 41 % Vorikonatsoli saattaa estää myös muiden CYP2C19-substraatteihin kuuluvien protonipumpun estäjien metaboliaa, ja näiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta.	Vorikonatsoliannostuksen muuttamista ei suositella. Kun vorikonatsolin anto aloitetaan potilaille, jotka saavat jo vähintään 40 mg omepratsolia, omepratsoliannoksen puolittamista suositellaan.
Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet* [CYP3A4-substraatti, CYP2C19-estäjä] Noretisteroni/etinyyliestradioli (1 mg/0,035 mg kerran vuorokaudessa)	Etinyyliestradioli C_{max} ↑ 36 % Etinyyliestradioli AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteroni C_{max} ↑ 15 % Noretisteroni AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonatsoli C_{max} ↑ 14 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 46 %	Suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia suositellaan seurattavan vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten lisäksi.
Lyhytvaikutteiset opiaatit [CYP3A4-substraatteja] Alfentaniili (20 mikrog/kg, kerta-annos samanaikaisesti naloksonin kanssa) Fentanyl (5 mikrog/kg, kerta-annos)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-kertainen Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-kertainen	Alfentaniilin, fentanylin ja muiden lyhytvaikutteisten, rakenteeltaan alfentaniilin kaltaisten, ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. sufentaniilin) annoksen pienentämistä on harkittava. Potilaan pidempää ja tiiviimpää seurantaa hengityslaman ja muiden opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta

		suositellaan.
Statiinit (esim. lovastatiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli voi suurentaa CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien statiinien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa rabdomyolyysiin.	Statiiniannoksen pienentämistä on harkittava.
Sulfonyyliureat (esim. tolbutamidi, glipitsidi ja glyburidi) [CYP2C9-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa sulfonyyliureoiden pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa hypoglykemiaa.	Veren glukoosipitoisuuden tarkkaa seurantaa suositellaan. Sulfonyyliureoiden annoksen pienentämistä on harkittava.
Vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta.	Vinka-alkaloidien annoksen pienentämistä on harkittava.
Muut HIV-proteasainestäjät (esim. sakinaviiri, amprenaviiri ja nelfinaviiri)* [CYP3A4-substraatteja ja -estäjiä]	Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että vorikonatsoli voi estää HIV-proteasainestäjien metaboliaa ja HIV-proteasainestäjät voivat myös estää vorikonatsolin metaboliaa.	Potilasta on seurattava tarkasti minkä tahansa ilmenevän lääketoksisuuden ja/tai tehon menetyksen varalta, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Muut ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI:t) (esim. delavirdiini, nevirapiini)* [CYP3A4-substraatteja, -estäjiä tai CYP450-induktoreja]	Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että NNRTI-lääkkeet voivat estää vorikonatsolin metaboliaa ja vorikonatsoli voi estää NNRTI-lääkkeiden metaboliaa. Löydökset efavirentsin vaikutuksesta vorikonatsoliin viittavat siihen, että NNRTI-lääkkeet voivat indusoida vorikonatsolin metaboliaa.	Potilasta on seurattava tarkasti minkä tahansa ilmenevän lääketoksisuuden ja/tai tehon menetyksen varalta, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Simetidiini (400 mg kahdesti vuorokaudessa) [epäspesifinen CYP450-estäjä, suurentaa mahalaukun pH:ta]	Vorikonatsoli C_{max} ↑ 18 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 23 %	Ei annoksen muuttamista
Digoksiini (0,25 mg kerran vuorokaudessa) [P-glykoproteiinin substraatti]	Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Indinaviiri (800 mg kolmesti vuorokaudessa) [CYP3A4-estäjä ja -substraatti]	Indinaviiri C_{max} ↔ Indinaviiri AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ↔ Vorikonatsoli AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Makrolidiantibiootit Erytromysiini (1 g kahdesti vuorokaudessa) [CYP3A4-estäjä] Atsitromysiini (500 mg kerran vuorokaudessa)	 Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔	 Ei annoksen muuttamista

	Vorikonatsolin vaikutusta erytromysiiniin tai atsitromysiiniin ei tunneta.	
Mykofenolihappo (1 g:n kerta-annos) <i>[UDP-glukuronyyli-transferaasisubstraatti]</i>	Mykofenolihappo C_{max} ↔ Mykofenolihappo AUC_t ↔	Ei annoksen muuttamista
Prednisoloni (60 mg:n kerta-annos) <i>[CYP3A4-substraatti]</i>	Prednisoloni C_{max} ↑ 11 % Prednisoloni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ei annoksen muuttamista
Ranitidiini (150 mg kahdesti vuorokaudessa) <i>[suurentaa mahalaukun pH:ta]</i>	Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_t ↔	Ei annoksen muuttamista

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Vorikonatsoliin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavana riittävästi tietoa.

Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymiseen liittyvää toksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia haittoja ei tunneta.

Voriconazole Accordia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei hoidosta saatava hyöty äidille ole selvästi suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva haitta.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee aina käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Imetys

Vorikonatsolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Imetys tulee lopettaa, kun Voriconazole Accord-hoito aloitetaan.

Fertilititeetti

Uros- ja naarasrotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu fertilititeettiin heikentymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Voriconazole Accordilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Se saattaa aiheuttaa ohimeneviä ja korjaantuvia näköhäiriöitä, kuten näön sumentumista, näköaistimuksen muuttumista/voimistumista ja/tai valonarkuutta. Kun näitä oireita esiintyy, potilaiden on vältettävä mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajoa ja koneiden käyttöä.

4.8. Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Vorikonatsolin turvallisuusprofiili aikuisilla perustuu integroituun turvallisuustietokantaan, joka kattaa yli 2 000 koehenkilöä (mukaan lukien 1 603 aikuispotilasta hoitotutkimuksissa) ja lisäksi 279 aikuista profylaksiatutkimuksissa. Tietokanta edustaa heterogeenista populaatiota, ja siihen kuuluu potilaita, joilla on jokin pahanlaatuinen verisairaus; HIV-potilaita, joilla on ruokatorven kandidiaasi tai hoitoon huonosti reagoiva sieni-infektio; kandidemiaa tai aspergilloosia sairastavia ei-neutropeenisiä potilaita sekä terveitä vapaaehtoisia.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat näön heikkeneminen, kuume, ihottuma, oksentelu, pahoinvointi, ripuli, päänsärky, ääreisturvotus, epänormaali maksan toimintakoe, hengitysvaikeudet ja vatsakipu.

Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Kliinisesti merkittäviä eroja ei todettu, kun turvallisuustietoja analysoitiin iän, rodun ja sukupuolen perusteella.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Koska suurin osa tutkimuksista oli tyypiltään avoimia, seuraavassa taulukossa on esitetty elinryhmittäin kaikista syistä johtuneet haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet 1 873 aikuisella yhdistetyissä hoitotutkimuksissa (1 603) ja profylaksiatutkimuksissa (270).

Esiintymistiheydet on ilmoitettu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Vorikonatsolia saaneilla koehenkilöillä raportoidut haittavaikutukset:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000,$ $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		sinuiitti	pseudomembraanoottinen koliitti		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					levyepiteeli-karsinooma*
Veri ja imukudos		agranulosytoosi ¹ , pansytopenia, trombosytopenia ² , leukopenia, anemia	luuytimen vajaatoiminta, lymfadenopatia, eosinofilia	disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	anafylaksiaa muistuttava reaktio	
Umpieritys			lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta	kilpirauhasen liikatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ääreisturvotus	hypoglykemia, hypokalemia, hyponatremia			
Psykkiset häiriöt		masennus, aistiharhat,			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		ahdistuneisuus, unettomuus, agitaatio, sekavuustila			
Hermosto	päänsärky	kouristukset, pyörtyminen, vapina, lisääntynyt lihaskäntäisy ³ , tuntoharhat, uneliaisuus, heitehuimaus	aivoedeema, enkefalopatia ⁴ , extrapyramidaa- liset oireet ⁵ , perifeerinen neuropatia, ataksia, hypestesia, dysgeusia	hepaattinen enkefalopatia, Guillain–Barrén oireyhtymä, nystagmus	
Silmät	näön heikkeneminen ⁶	verkkokalvo- verenvuoto	näköhermon häiriö ⁷ , papilledeema ⁸ , okulogyyrinen kriisi, kaksoiskuvat, kovakalvon- tulehdus, luomitulehdus	näköhermon surkastuminen, sarveiskalvon samentuminen	
Kuulo ja tasapainoelin			kuulon äkillinen heikkeneminen, huimaus, korvien soiminen		
Sydän		supraventriku- laariset rytmihäiriöt, takykardia, bradykardia	kammiovärinä, kammiolisä- lyönnit, kammiotaky- kardia, pidentynyt QT- aika EKG:ssä, supraventriku- laarinen takykardia	kääntyvien kärkien kammiotaky- kardia, täydellinen eteis- kammiokatkos, haarakatkos, nodaalirytmä	
Verisuonisto		matala verenpaine, laskimotulehdus	tromboflebiitti, lymfangiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengitys- vaikeudet ⁹	äkillinen hengitys- vajausoire- yhtymä (ARDS), keuhkoedeema			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Ruoansulatus- elimistö	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	huulitulehdus, ruoansulatus- häiriöt, ummetus, gingiviitti	vatsakalvo- tulehdus, haimatulehdus, kielen turvotus, pohjukaissuoli- tulehdus, gastroenteriitti, kielitulehdus		
Maksa ja sappi	epänormaali maksan toimintakoe	keltaisuus, kolestaattinen keltaisuus, maksatulehdus ¹⁰	maksan vajaatoiminta, hepatomegalia, sappirakko- tulehdus, sappikivitauti		
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma	eksfoliatiivinen dermatiitti, hiustenlähtö, makulopapulaarinen ihottuma, kutina, eryteema	Stevens– Johnsonin oireyhtymä, fototoksinen reaktio, purppura, nokkosihottu- ma, allerginen dermatiitti, papulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, ekseema	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, aktiivinen keratoosi*, pseudoporfyria, erythema multiforme, psoriaasi, toisto- punoittuma, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS).	kutaaninen lupus erythematosus*, pisamat*, pigmenttiläiskät *
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu	niveltulehdus		luukalvon tulehdus*
Munuaiset ja virtsatiet		akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria	munuaistiehyi- den kuolio, proteinuria, munuaistuleh- dus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume	rintakipu, kasvojen turvotus ¹¹ , voimattomuus, vilunväristykset	infuusiokohdan reaktio, influenssan kaltaiset oireet		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Tutkimukset		suurentunut veren kreatiniiniarvo	suurentunut veren urea-arvo, suurentunut veren kolesteroliarvo		

*Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

¹ Sisältää kuumeisen neutropenian ja neutropenian.

² Sisältää immunologisen trombosytopeenisen purppuran.

³ Sisältää niskan jäykkyyden ja tetanian.

⁴ Sisältää hypoksis-iskeemisen enkefalopatian ja metabolisen enkefalopatian.

⁵ Sisältää akatisian ja parkinsonismin.

⁶ Ks. kappale ”Näön heikkeneminen” kohdassa 4.8.

⁷ Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittyntä näköhermon tulehdusta. Ks. kohta 4.4.

⁸ Ks. kohta 4.4.

⁹ Sisältää hengenahdistuksen ja rasisushengenahdistuksen.

¹⁰ Sisältää lääkeaineen aiheuttaman maksavaurion, toksisen maksatulehduksen, maksasoluvaurion ja maksatoksisuuden.

¹¹ Sisältää silmäkuoppaa ympäröivän turvotuksen, huulten turvotuksen ja suun turvotuksen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Näön heikkeneminen

Vorikonatsolihoitoon liittyvä näön heikkeneminen (mukaan lukien näön sumeneminen, valonarkuus, kloropsia, kromatopsia, värisokeus, syanopsia, silmän häiriö, valorenkaiden näkeminen, hämäräsokeus, oskillopsia, fopsia, välkepälvä, näöntarkkuuden heikkeneminen, näköaistimuksen kirkkaus, näkökenttäpuutos, lasiaiskellujat ja ksantopsia) oli hyvin yleistä kliinisissä tutkimuksissa. Näön heikkeneminen oli ohimenevää ja täysin palautuvaa, suurin osa hävisi itsestään 60 minuutissa, eikä kliinisesti merkittäviä pitkäaikaisvaikutuksia näkökykyyn havaittu. Näyttöä vaikutusten heikkenemisestä oli saatu käytettäessä toistuvia vorikonatsoliannoksia. Näön heikkeneminen oli yleensä lievää, harvoin hoidon lopettamiseen johtavaa, eikä siihen myöskään liittynyt pitkäaikaisseuraamuksia. Näön heikkeneminen saattaa liittyä suurehkoihin plasmapitoisuuksiin ja/tai annoksiin.

Vaikutusmekanismia ei tunneta, vaikka vaikutuskohta on todennäköisesti verkkokalvossa. Kun vorikonatsolin vaikutusta verkkokalvon toimintaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla, vorikonatsoli aiheutti elektroretinogrammin (ERG)-aallon amplitudin alentumista. ERG mittaa sähkövirtaa verkkokalvossa. ERG-muutokset eivät edenneet 29 päivän hoidon aikana ja palautuivat täysin vorikonatsolin lopettamisen jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittyneitä näkökykyyn liittyneitä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Ihoreaktiot

Ihoreaktiot olivat hyvin yleisiä vorikonatsolia käyttävillä potilailla kliinisissä tutkimuksissa, mutta näillä potilailla oli vakavia perussairauksia, ja he saivat samanaikaisesti myös monia muita lääkevalmisteita. Suurin osa ihottumista oli lieviä tai kohtalaisia. Potilailla on esiintynyt vorikonatsolihoitoa aikana vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (melko harvinaisen), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (harvinaisen), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) (harvinaisen) ja erythema multiforme (harvinaisen) (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalle tulee ihottumaa, häntä on seurattava tarkkaan, ja jos leesiot pahenevat, Voriconazole Accord -hoito on lopetettava. Valoherkkyysreaktioita, kuten pisamia, pigmenttiläiskiä ja aktiivista keratoosia, on raportoitu, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäkestoista Voriconazole Accord -hoitoa. Mekanismi ei ole selvillä (ks. kohta 4.4).

Maksan toimintakokeet

Vorikonatsolin yhdistetyissä hoito- ja profylaksiikäyttöä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa transaminaasien nousun (> 3 x normaaliarvon yläraja; tähän ei välttämättä sisällynyt haittatapahtumaa) kokonaisilmaantuvuus oli vorikonatsolia saaneilla aikuisilla koehenkilöillä 18,0 % (319/1 768) ja pediatriasilla koehenkilöillä 25,8 % (73/283). Maksan toimintakoe-poikkeavuudet saattavat liittyä suurehkoihin plasmapitoisuuksiin ja/tai annoksiin. Suurin osa näistä poikkeavuuksista hävisi joko hoidon aikana annosta muuttamatta tai annoksen muuttamisen jälkeen, joskus vasta hoidon lopettamisen jälkeen.

Vorikonatsoliin on liittynyt vakavaa maksatoksisuutta potilailla, joilla on ollut jokin muu vakava perussairaus. Tällöin on esiintynyt keltaisuutta maksatulehdusta sekä kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Profylaksia

Avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin vorikonatsolia ja itrakonatsolia primaarisena profylaksina aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla, joilla ei ollut osoitettua tai todennäköistä invasiivista sieni-infektiota (IFI), pysyvä vorikonatsolihoito lopettaminen haittavaikutusten vuoksi raportoitiin 39,3 %:lla tutkittavista verrattuna 39,6 %:iin tutkittavista itrakonatsoliryhmässä. Hoidosta aiheutuneet maksahaittavaikutukset johtivat tutkimuslääkkeen pysyvään lopettamiseen 50 vorikonatsolilla hoidetulla tutkittavalla (21,4 %) ja 18 itrakonatsolilla hoidetulla tutkittavalla (7,1 %).

Pediatriiset potilaat

Vorikonatsolin turvallisuutta on tutkittu 288 lapsipotilaalla, joista 169 oli 2–<12-vuotiaita ja 119 oli 12–<18-vuotiaita. Potilaat saivat vorikonatsolia profylaktisesti ja hoitokäytössä. Vorikonatsolin turvallisuutta on tutkittu lisäksi myös 158:lla iältään 2–<12-vuotiaalla lapsipotilaalla erityislupakäytössä (compassionate use -ohjelma). Kaikkiaan vorikonatsolin turvallisuusprofiili oli lapsipotilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumana raportoitua maksaentsyymiarvojen suurenemista havaittiin kuitenkin useammin lapsipotilailla kuin aikuisilla (transaminaasien nousu lapsilla 14,2 % ja aikuisilla 5,3 %). Markkinoille tulon jälkeen on kertynyt aineistoa, jonka mukaan lapsilla ihoreaktioita (erityisesti eryteemaa) saattaa esiintyä useammin kuin aikuisilla. Vorikonatsolihoitoa erityisluvalla saaneilla 22:lla alle 2-vuotiaalla potilaalla ilmoitettiin seuraavat haittavaikutukset (joiden yhteyttä vorikonatsoliin ei voida poissulkea): ihon valoherkkyysreaktio (1), sydämen rytmihäiriö (1), haimatulehdus (1), veren bilirubiiniarvon suureneminen (1), maksaentsyymiarvojen suureneminen (1), ihottuma (1) ja papilledeema (1). Valmisteen markkinoilletulon jälkeen lapsipotilailla on ilmoitettu haimatulehduksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni kolme tahatonta yliannostustapausta. Ne tapahtuivat lapsipotilaille, jotka saivat laskimoon suositusannokseen nähden jopa viisinkertaisen annoksen vorikonatsolia. Ainoana haittavaikutuksena ilmoitettiin silmien valonarkuutta, joka kesti 10 minuuttia.

Vorikonatsolille ei tunneta vastalääkettä.

Vorikonatsolia on hemodialysoitu, jolloin puhdistuma on ollut 121 ml/min. Yliannostustapauksessa hemodialyysi voi edistää vorikonatsolin poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset, ATC-koodi: J02AC03

Vaikutustapa

Vorikonatsoli on triatsolisienilääke. Vorikonatsolin ensisijainen vaikutustapa on sienen P450-sytokromista riippuvan 14 α -lanosterolidemetylaation esto, joka on ergosterolin biosynteesille välttämätön vaihe. 14 α -metyylisterolien akkumulaatio korreloi ergosterolin häviämiseen sienen soluseinämästä ja voi olla vastuussa vorikonatsolin antifungaalisesta tehosta. Vorikonatsolin on osoitettu olevan selektiivisempi sienen sytokromi-P450-entsyymeille kuin erilaisille nisäkkäiden sytokromi-P450-entsyymijärjestelmille.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

Kymmenessä hoitotutkimuksessa yksittäisten koehenkilöiden plasmapitoisuuksien mediaani oli 2 425 ng/ml (kvartiilivälin pituus (IQR) oli 1 193–4 380 ng/ml) ja maksimiplasmapitoisuuden mediaani 3 742 ng/ml (kvartiilivälin pituus oli 2 027–6 302 ng/ml). Näissä tutkimuksissa plasman keski-, maksimi- ja minimivorikonatsolipitoisuuden ja tehon välille ei löydetty positiivista korrelaatiota, eikä tätä suhdetta ole tutkittu profylaksiatutkimuksissa.

Kliinisten tutkimustietojen farmakokineettis-farmakodynaamisessa analyysissä havaittiin positiivinen yhteys plasman vorikonatsolipitoisuuden ja maksan toimintakoeepoikkeavuuksien sekä näköhäiriöiden välillä. Annoksen muuttamista ei ole tutkittu profylaksiatutkimuksissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vorikonatsolilla on laajakirjainen antifungaalinen *in vitro* -vaikutus *Candida*-lajeja vastaan (mukaan lukien flukonatsolille resistentti *C. krusei* ja *C. glabratan* ja *C. albicansin* resistentit kannat) ja fungisidinen vaikutus kaikkia testattuja *Aspergillus*-lajeja vastaan. Lisäksi vorikonatsolilla on fungisidinen *in vitro* -vaikutus niitä sienipatogeeneja vastaan, jotka eivät ole kovin herkkiä olemassa oleville sienilääkkeille. Näitä ovat esim. *Scedosporium* tai *Fusarium*.

Kliininen tehokkuus (määriteltynä täydellisenä tai osittaisena vasteena) on osoitettu seuraavia patogeeneja vastaan: *Aspergillus* spp., myös *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., myös *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ja *C. tropicalis* ja osittain *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* ja *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., myös *S. apiospermum*, *S. prolificans* sekä *Fusarium* spp.

Yksittäistapauksissa on hoidettu myös seuraavia sieni-infektioita (usein joko osittainen tai täydellinen vaste): *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. mukaan lukien *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporon* spp., myös *T. beigelii* -infektioit.

In vitro -aktiivisuutta kliinisiä isolaatteja vastaan on havaittu seuraavien patogeenien osalta: *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. ja *Histoplasma capsulatum*. Useimpien kantojen kasvun estoon tarvittava vorikonatsolipitoisuus on ollut 0,05–2 mikrog/ml.

In vitro -aktiivisuutta seuraavia patogeeneja vastaan on osoitettu esiintyneen, mutta kliininen merkitys on epäselvä: *Curvularia* spp. ja *Sporothrix* spp.

Raja-arvot

Ennen hoitoa on otettava näytteet sieniviljelyä ja muita asiaankuuluvia laboratoriotutkimuksia varten (serologia, histopatologia), jotta taudinaiheuttaja voidaan eristää ja tunnistaa. Hoito voidaan aloittaa ennen kuin viljelyjen ja muiden laboratoriotutkimusten tulokset ovat tiedossa, mutta kun nämä tulokset ovat saatavilla, infektion hoitoa on muutettava tarpeen mukaan.

Ihmisillä infektioita useimmiten aiheuttavia lajeja ovat muun muassa *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ja *C. krusei*, joilla kaikilla vorikonitsolin pienimmät bakteerien kasvun estävät pitoisuudet (MIC-arvot) ovat yleensä alle 1 mg/l.

Vorikonatsolin aktiviteetti *Candida*-lajeja vastaan *in vitro* ei kuitenkaan ole yhdenmukainen. Erityisesti *C. glabrata* -lajilla flukonatsoliresistenttien isolaattien vorikonatsolin MIC-arvot ovat suhteellisesti suuremmat kuin flukonatsoliherkkien isolaattien MIC-arvot. Siksi *Candidat* pitää kaikin keinoin pyrkiä määrittelemään lajitasolla. Jos antifungaaliset herkkyystestit ovat käytettävissä, saadut MIC-tulokset voidaan tulkita käyttämällä European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -komitean (EUCAST) määrittelemiä raja-arvoja.

EUCASTin raja-arvot

Candida-lajit	MIC-raja-arvot (mg/l)	
	≤ H (herkkä)	> R (resistentti)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	riittämätön näyttö	
<i>Candida krusei</i> ³	riittämätön näyttö	
Muut <i>Candida</i> spp. ⁴	riittämätön näyttö	

¹ Kannat, joiden MIC-arvot ovat herkän (H) raja-arvoa suuremmat, ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Kaikkien tällaisten isolaattien tunnistustestit ja antimikrobiaaliset herkkyysmääritykset on toistettava ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti toimitetaan viitelaboratorioon.

² Kliinisissä tutkimuksissa vorikonatsolivaste *C. glabrata*-infektiopotilailla oli 21 % pienempi kuin *C. albicans*-, *C. parapsilosis*- ja *C. tropicalis*-infektioita sairastaneilla. *In vitro* -tulokset osoittivat *C. glabratan* hieman suurentuneen resistenssin vorikonatsolille.

³ Kliinisissä tutkimuksissa vorikonatsolivaste *C. krusei*-infektioiden osalta oli samankaltainen kuin *C. albicans*-, *C. parapsilosis*- ja *C. tropicalis*-infektioissa. Koska EUCAST-analyysiin sisältyi vain 9 tapausta, näyttöä ei ole tällä hetkellä riittävästi, jotta *C. krusei* -lajille voitaisiin määrittellä kliiniset raja-arvot.

⁴ EUCAST ei ole määritellyt ei-lajikohtaisia raja-arvoja vorikonatsolille.

Kliininen kokemus

Onnistuneeseen hoitotulokseen viitataan tässä kappaleessa joko täydellisellä tai osittaisella vasteella.

Aspergillus-infektiot – tehokkuus huonon ennusteen aspergilloosipotilailla

Vorikonatsoli vaikuttaa fungisidisesti *Aspergillus* spp.:hen *in vitro*. Vorikonatsolin tehoa ja vaikutusta kuolleisuuteen akuutin, invasiivisen aspergilloosin hoidossa tavalliseen amfoterisiini B:hen verrattuna tutkittiin avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa 277:ää immuunipuutteista potilasta hoidettiin 12 viikon ajan.

Vorikonatsoli annettiin laskimonsisäisenä kyllästysannoksena 6 mg/kg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan, jonka jälkeen ylläpitoannos oli 4 mg/kg 12 tunnin välein vähintään 7 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen oli mahdollista siirtyä suun kautta otettavaan hoitoon annoksella 200 mg 12 tunnin välein. Laskimonsisäisen vorikonatsolihoiton mediaanikesto oli 10 vuorokautta (vaihteluväli 2–85 vrk). Laskimonsisäisen vorikonatsolihoiton jälkeen suun kautta otetun vorikonatsolihoiton mediaanikesto oli 76 vuorokautta (vaihteluväli 2–232 vrk).

53 % vorikonatsolilla hoidetuista potilaista oli nähtävissä tyydyttävä yleisvaste (täydellinen tai osittainen paraneminen kaikkien sairaudesta johtuviin oireisiin ja merkkeihin nähden ottaen huomioon radiologiset/bronkoskooppiset löydökset alkutilanteessa) verrattuna vertailuaineen 31 %:in. 84 päivän eloonjäämistodennäköisyys oli vorikonatsolin suhteen tilastollisesti merkittävästi suurempi kuin vertailuaineen. Kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä etu todettiin vorikonatsolille sekä ajassa, jonka kuluessa tilanne johti kuolemaan että ajassa, jonka kuluessa tilanne johti hoidon keskeytykseen haittavaikutusten vuoksi.

Tämä tutkimus vahvisti tulokset aiemmasta, prospektiivisesti suunnitellusta tutkimuksesta, jossa saatiin hyvä hoitotulos potilailla, joilla oli huono ennuste mm. kääntheishyljintäsairauden ja etenkin aivojen infektioiden (mortaliteetti yleensä melkein 100 %) takia.

Tutkimuksissa oli mukana serebraalista, sinus-, pulmonaalista ja disseminoitunutta aspergilloosia sairastavia potilaita, joille oli tehty luuydin- tai elinsiirto tai joilla oli leukemia, syöpä tai AIDS.

Kandidemia potilailla, joilla ei ole neutropeniaa

Avoin vertailututkimus osoitti vorikonatsolin tehon kandidemian ensisijaisena hoitomuotona verrattuna amfoterisiini B -hoitoon ja sen jälkeiseen flukonatsolihoitoon. Tutkimukseen osallistui 370 yli 12-vuotiasta potilasta, joilla oli todettu kandidemia mutta ei neutropeniaa. Näistä potilaista 248:aa hoidettiin vorikonatsolilla. Yhdeksällä vorikonatsolilla hoidetulla tutkimushenkilöllä ja viidellä amfoterisiini B:lla ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetulla tutkimushenkilöllä oli lisäksi mykologisesti vahvistettu syvä kudosisinfektio. Tutkimuksesta poissuljettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavat. Hoidon mediaanikesto oli molemmissa hoitoryhmissä 15 vuorokautta. Primaarisessa analyysissä tuloksellinen hoitovaste määriteltiin infektion kaikkien kliinisten merkkien ja oireiden häviämiseksi/lievittymiseksi ja *Candidan* häviämiseksi verestä ja infektoituneista syvistä kudoksista 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Hoitovastetta arvioi tutkimuslääkevalmisteelle sokkoutettu tietojenseurantatoimikunta (Data Review Committee). Hoito katsottiin epäonnistuneeksi, jos potilaita ei arvioitu 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Tässä analyysissä vaste oli tuloksellinen 41 prosentilla potilaista molemmissa hoitoryhmissä.

Sekundaarisessa analyysissä, jossa hyödynnettiin tietojenseurantatoimikunnan tuoreinta arviointia (hoidon päätyttyä tai 2, 6 tai 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä), tuloksellinen vaste saavutettiin 65 prosentilla vorikonatsolipotilaista ja 71 prosentilla amfoterisiini B:lla ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetuista potilaista.

Seuraavassa taulukossa on esitetty tutkijan arvioinnit hoidon tuloksellisuudesta eri arviointiajankohtina.

Arviointiajankohta	Vorikonatsoli (n = 248)	Amfoterisiini B → flukonatsoli (n = 122)
Hoidon päätyttyä	178 (72 %)	88 (72 %)
2 vk hoidon päättymisestä	125 (50 %)	62 (51 %)
6 vk hoidon päättymisestä	104 (42 %)	55 (45 %)
12 vk hoidon päättymisestä	104 (42 %)	51 (42 %)

Vakavat, refraktoriset *Candida*-infektiot

Tutkimukseen osallistui 55 potilasta, joilla oli vakava, refraktorinen, systeeminen *Candida*-infektio (kandidemia, disseminoituneet ja muut invasiiviset kandidiaasit mukaan lukien), ja joille ensisijainen

antifungaalinen hoito, erityisesti flukonatsolilla, oli osoittautunut tehottomaksi. Onnistunut hoitotulos saavutettiin 24 potilaalla (15 täydellistä ja 9 osittaista vastetta). Flukonatsoliresistenttien, muiden kuin *albicans*-lajien kohdalla saavutettiin onnistunut hoitotulos 3/3 *C. krusei* (täydellinen vaste) ja 6/8 *C. glabrata* (5 täydellistä ja 1 osittainen vaste) infektiosta. Rajoitetut herkkyystutkimustulokset tukevat tutkimustuloksia kliinisestä tehosta.

Scedosporium- ja Fusarium-infektiot

Vorikonatsoli todettiin tehokkaaksi seuraavia harvinaisia patogeenisiä sieniä vastaan:

Scedosporium spp.: - Vorikonatsoli tehosi 16/28 potilaalla (6 täydellistä, 10 osittaista vastetta), joilla oli *S. apiospermum*, ja 2/7 potilaalla (molemmilla osittainen vaste), joilla oli *S. prolificans*. Lisäksi todettiin hyvä vaste useamman organismin, mukaan lukien *Scedosporium spp.* aiheuttamissa infektioiden yhdellä kolmesta potilaasta.

Fusarium spp.: - Vorikonatsoli tehosi 7/17 potilaalla (3 täydellistä, 4 osittaista vastetta). Näistä seitsemästä potilaasta kolmella oli silmän, yhdellä sinuksen ja kolmella disseminoitunut infektio. Neljällä muulla potilaalla fusarioosi käsitti useita aiheuttajapatogeeniä; kahdella heistä saatiin hyvä hoitotulos.

Aikaisemmat antimykoottihoidot eivät olleet tehonneet suurimmalle osalle potilaista, joiden yllä mainittuja harvinaisia infektiota hoidettiin vorikonatsolilla tai he eivät sietäneet aiempaa hoitoa.

Invasiivisten sieni-infektioiden (IFI) primaari profylaksia – teho hematopoeettisen kantasolujen siirteen (HSCT) saaneilla potilailla ilman aikaisempaa osoitettua tai todennäköistä IFI:ä

Vorikonatsolia verrattiin itrakonatsoliin primaarisena profylaksina avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla, joilla ei ollut osoitettua tai todennäköistä invasiivista sieni-infektiota (IFI). Onnistuminen määriteltiin kykyä jatkaa profylaksiaa tutkimuslääkkeellä 100 vuorokautta HSCT:n jälkeen (ilman >14 päivän keskeytystä) ja elossaololla ilman osoitettua tai todennäköistä IFI:ä 180 vuorokautta HSCT:n jälkeen. Modifioitun hoitoaikkeen väestöryhmään (modified intent-to-treat, MITT) kuului 465 allogeenisen HSCT:n saanutta, joista 45 %:lla oli AML. Kaikista potilaista 58 % oli myeloablaatio-hoito-ohjelmissa.

Profylaksia tutkimuslääkkeellä aloitettiin välittömästi HSCT:n jälkeen. 224 sai vorikonatsolia ja 241 itrakonatsolia. Tutkimuslääkeprofylaksian mediaaniaika oli 96 vuorokautta vorikonatsolilla ja 68 vuorokautta itrakonatsolilla MITT-ryhmässä.

Onnistumisprosentit ja muut sekundaariset päätepiisteet näkyvät alla olevassa taulukossa.

Tutkimuksen päätepiisteet	Vorikonatsoli n=224	Itrakonatsoli n=241	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)	p-arvo
Onnistuminen päivänä 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0.0002**
Onnistuminen päivänä 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0.0006**
Lopetti vähintään 100 päivän profylaksian jälkeen	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0.0015
Elossa päivänä 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0.9107
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n päivään 180 mennessä	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0.5390
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n päivään 100 mennessä	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0.4589
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n tutkimuslääkityksen aikana	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0.0813

* Tutkimuksen primaari päätepiiste

** Ero osuuksissa, 95 %:n CI- ja p-arvot saatu mukautetun satunnaistamisen jälkeen

Läpimurto-IFI-taso päivään 180 mennessä ja tutkimuksen primaari päätepiiste, joka on onnistuminen päivänä 180 potilaille, joilla on AML ja myeloablatiivinen hoito-ohjelma esitetään alla olevassa taulukossa:

AML

Tutkimuksen päätepiisteet	Vorikonatsoli n=98	Itrakonatsoli n=109	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – Päivä180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Onnistuminen päivänä 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

*Tutkimuksen primaari päätepiiste

** Käyttäen 5 %:n marginaalia, yhdenvertaisuus on osoitettu

***Ero osuuksissa, 95 %:n CI saatu mukautetun satunnaistamisen jälkeen

Myeloablatiiviset hoito-ohjelmat

Tutkimuksen päätepiisteet	Vorikonatsoli n=125	Itrakonatsoli n=143	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – Päivä180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Onnistuminen päivänä 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

*Tutkimuksen primaari päätepiiste

** Käyttäen 5 %:n marginaalia, yhdenvertaisuus on osoitettu

***Ero osuuksissa, 95 %:n CI saatu mukautetun satunnaistamisen jälkeen

Sekundaarinen IFI-profylaksia – teho hematopoeettisen kantasolujen siirteen (HSCT) saaneilla potilailla, joilla on aikaisemmin osoitettu tai todennäköinen IFI

Vorikonatsolia verrattiin itrakonatsoliin sekundaarisena profylaksina avoimessa ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla,

joilla oli aikaisempi osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-infektio (IFI). Primaari päätepiste oli osoitetun tai todennäköisen IFI:n esiintymistiheys ensimmäisen vuoden aikana HSCT:n jälkeen. MITT-ryhmässä oli 40 potilasta, joilla oli aikaisempi IFI, joista 31 oli aspergilloosia, 5 kandidiaasia ja 4 muuta IFI:ä. Tutkimuslääkeprofylaksian mediaaniaika oli 95,5 vuorokautta MITT-ryhmässä.

Osoitettuja tai todennäköisiä IFI-tapauksia kehittyi 7,5 %:lle (3/40) potilaista ensimmäisen vuoden aikana HSCT:n jälkeen, näistä yksi oli kandidemia, yksi skedosporioosi (molemmat aikaisemman IFI:n relapseja) ja yksi tsygomyykoosi. Eloönjäämistodennäköisyys päivänä 180 oli 80,0 % (32/40) ja vuoden kuluttua 70,0 % (28/40).

Hoidon kesto

Kliinisissä hoitotutkimuksissa 705 potilasta sai vorikonatsolihoitoa yli 12 viikkoa ja 164 yli 6 kuukautta.

Pediatriset potilaat

Kahdessa prospektiivisessä, avoimessa, ei-vertailevassa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa vorikonatsolihoitoa sai 53 lapsipotilasta (2–<18-vuotiaita). Yhteen tutkimukseen otettiin 31 potilasta, joilla oli mahdollinen, osoitettu tai todennäköinen invasiivinen aspergilloosi (IA). Näistä potilaista 14 potilaalla oli osoitettu tai todennäköinen IA, ja heidät sisällytettiin MITT-tehoanalyysiin. Toiseen tutkimukseen otettiin 22 potilasta, joilla oli invasiivinen kandidiaasi, mukaan lukien kandidemia (ICC) ja ruokatorven kandidiaasi (EC), joka edellytti joko ensisijaista hoitoa tai salvage-hoitoa. Näistä potilaista 17 sisällytettiin MITT-tehoanalyysiin. IA-potilailla yleinen vasteprosentti 6 viikon kohdalla oli kaikkiaan 64,3 % (9/14). Yleinen vasteprosentti oli 40 % (2/5) 2–<12-vuotiailla potilailla ja 77,8 % (7/9) 12–<18-vuotiailla potilailla. ICC-potilailla yleinen vasteprosentti oli hoidon päättyessä 85,7 % (6/7) ja EC-potilailla yleinen vasteprosentti oli hoidon päättyessä 70 % (7/10). Kaikkiaan vasteprosentti (ICC ja EC yhdistettynä) oli 88,9 % (8/9) 2–<12-vuotiailla ja 62,5 % (5/8) 12–<18-vuotiailla.

QTc-aikaa koskevat kliiniset tutkimukset

Plasebokontrolloidussa, satunnaistetussa ja vaihtovuoroisessa terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa kerta-annostutkimuksessa arvioitiin kolmen suun kautta annetun vorikonatsoliannoksen ja ketokonatsolin vaikutusta QT_c-aikaan. QT_c:n keskimääräinen pidentyminen plasebosovitetusta lähtötasosta oli 800, 1 200 ja 1 600 mg:n vorikonatsoliannosten jälkeen vastaavasti 5.1, 4.8 ja 8.2 ms, ja 7.0 ms 800 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen. Yhdenkään tutkittavan henkilön QT_c ei pidentynyt ≥ 60 millisekuntia lähtötasosta. Yhdenkään tutkittavan henkilön QT_c ei ylittänyt potentiaalisesti kliinisesti merkittävää 500 millisekunnin kynnystä.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiset farmakokineettiset piirteet

Vorikonatsolin farmakokinetiikkaa on hahmoteltu terveillä henkilöillä, erityisryhmillä ja potilailla. Annettaessa suun kautta 200 mg tai 300 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan potilaille, jotka ovat vaarassa saada aspergilloosin (lähinnä imukudoksen tai verta muodostavan kudoksen maligniteetin vuoksi), havaitut farmakokineettiset ominaisuudet eli nopea ja johdonmukainen imeytyminen, kumuloituminen ja ei-lineaarinen farmakokinetiikka olivat vastaavat kuin mitä terveillä koehenkilöillä oli havaittu.

Vorikonatsolin farmakokinetiikka ei ole lineaarista sen metabolian kyllästymisen vuoksi. Annosta suurennettaessa pitoisuus suurenee suhteellisesti enemmän kuin annos. On arvioitu, että suun kautta otettavan annoksen suurentaminen 200 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 300 mg:an kahdesti vuorokaudessa suurentaisi altistuksen keskimäärin (AUC_τ) 2,5-kertaiseksi. Suun kautta otettavalla ylläpitoannoksella 200 mg (tai alle 40 kg painavilla potilailla ylläpitoannoksella 100 mg) saavutetaan vastaava vorikonatsolialtistus kuin laskimonsisäisellä annoksella 3 mg/kg. Suun kautta otettavalla

ylläpitoannoksella 300 mg (tai alle 40 kg painavilla potilailla ylläpitoannoksella 150 mg) saavutetaan vastaava altistus kuin laskimonsisäisellä annoksella 4 mg/kg. Annettaessa suosituksen mukaisia kyllästysannoksia laskimoon tai suun kautta, vakaan tilan pitoisuuksia lähellä olevat plasmapitoisuudet saavutetaan ensimmäisten 24 tunnin kuluessa. Ilman kyllästysannosta kumuloitumista tapahtuu jatkuvan annon yhteydessä kahdesti vuorokaudessa annosteltaessa, ja vakaan tilan vorikonatsolipitoisuus saavutetaan suurimmalla osalla viimeistään kuudentena päivänä.

Imeytyminen

Suun kautta annettu vorikonatsoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti, ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua antamisesta. Vorikonatsolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta annostelun jälkeen on arviolta 96 %. Kun vorikonatsolia annetaan toistuvina annoksina rasvaisten aterioiden yhteydessä, C_{max} pienenee 34 % ja AUC_{τ} 24 %. Mahan pH:n muutos ei vaikuta vorikonatsolin imeytymiseen.

Jakautuminen

Vorikonatsolin vakaan tilan jakautumistilavuus on arviolta 4,6 l/kg, mikä viittaa sen jakautuvan laajalti kudoksiin. Plasmaproteiineihin sitoutumisen arvioidaan olevan 58 %. Kaikilta 8 potilaalta, jotka olivat saaneet erityisluvalla vorikonatsolia, löytyi likvorinäytteistä mitattavia vorikonatsolipitoisuuksia.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimuksissa todettiin, että vorikonatsoli metaboloituu maksan sytokromi P450 -isoentsyymien CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 kautta.

Yksilöiden välinen vaihtelu vorikonatsolin farmakokinetiikassa on huomattava.

In vivo -tutkimuksissa todettiin, että CYP2C19 osallistuu merkittävässä määrin vorikonatsolin metaboliaan. Tällä entsyymillä esiintyy geneettistä polymorfismia. Esimerkiksi 15–20 % Aasian väestöstä on todennäköisesti hitaita metaboloijia. Valkoihoisista ja mustista hitaita metaboloijia on 3–5 %. Valkoihoisilla ja japanilaisilla terveillä koehenkilöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että hitailla metaboloijilla on keskimäärin 4-kertainen vorikonatsolialtistus (AUC_{τ}) verrattuna vastaaviin homotsygoottisesti nopeisiin metaboloijiin. Heterotsygoottisesti nopeilla metaboloijilla on keskimäärin kaksinkertainen vorikonatsolialtistus verrattuna vastaaviin homotsygoottisesti nopeisiin metaboloijiin.

Vorikonatsolin päämetaboliitti on N-oksidi, jonka osuus radioaktiivisesti merkityistä metaboliiteista plasmassa on 72 %. Koska tällä metaboliitilla on minimaalinen antimykoottinen vaikutus, se ei vaikuta vorikonatsolin kokonaistehoon.

Eliminaatio

Vorikonatsoli eliminoituu metaboloitumalla maksassa. Alle 2 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Radioaktiivisesti merkityn vorikonatsoliannoksen antamisen jälkeen noin 80 % radioaktiivisuudesta on mitattavissa virtsasta toistuvan laskimoannon jälkeen ja 83 % toistuvan suun kautta annon jälkeen. Suurin osa (> 94 %) kokonaisradioaktiivisuudesta poistuu ensimmäisten 96 tunnin sisällä sekä suun kautta että laskimoon tapahtuvan annon jälkeen.

Vorikonatsolin terminaalinen puoliintumisaika riippuu annoksesta ja on noin 6 tuntia annostasolla 200 mg (suun kautta). Koska vorikonatsolin farmakokinetiikka ei ole lineaarista, terminaalinen puoliintumisaika ei korreloi vorikonatsolin kumuloitumiseen eikä eliminaatioon.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

Suun kautta antoa koskevassa usean annoksen tutkimuksessa C_{max} oli terveillä nuorilla naisilla 83 % suurempi ja AUC_{τ} 113 % suurempi kuin terveillä nuorilla miehillä (18–45 vuotta). Samassa tutkimuksessa ei todettu merkitseviä eroja C_{max} - ja AUC_{τ} -arvoissa terveiden iäkkäiden miesten ja terveiden iäkkäiden naisten (≥ 65 vuotta) välillä.

Kliinisissä tutkimuksissa annosta ei säädetty sukupuolen mukaan. Turvallisuusprofiili ja plasmapitoisuudet olivat samanlaiset mies- ja naispotilailla. Siksi annostusta ei tarvitse muuttaa sukupuolen mukaan.

Iäkkäät

Suun kautta antoa koskevassa usean annoksen tutkimuksessa C_{max} oli terveillä iäkkäillä miehillä (≥ 65 vuotta) 61 % suurempi ja AUC_{τ} 86 % suurempi kuin terveillä nuorilla miehillä (18–45 vuotta). Merkitseviä eroja C_{max} - ja AUC_{τ} -arvoissa ei havaittu terveiden iäkkäiden naisten (≥ 65 vuotta) ja terveiden nuorten naisten (18–45 vuotta) välillä.

Kliinisissä tutkimuksissa ei annostusta säädetty iän perusteella. Plasman pitoisuuksien todettiin olevan suhteessa ikään. Vorikonatsolin turvallisuusprofiili nuorilla ja iäkkäillä potilailla oli samanlainen eikä iäkkäiden potilaiden annostusta niin ollen tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Suositusannokset lapsille ja nuorille perustuvat populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, jossa oli mukana 112 lapsipotilasta (2–<12-vuotiasta) ja 26 nuorta (12–<17-vuotiasta), joiden immunitetti oli heikentynyt. Kolmessa lapsilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitiin useita i.v.-annoksia (3, 4, 6, 7 ja 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) ja useita suun kautta annettavia annoksia (4 mg/kg, 6 mg/kg ja 200 mg kahdesti vuorokaudessa), annokset oli valmistettu jauheesta oraalisuspensiota varten. Yhdessä nuorilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitiin i.v.-antoa (i.v.-kyllästysannos 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa päivänä 1, jonka jälkeen i.v.-annos 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) ja suun kautta otettavia tabletteja (300 mg kahdesti vuorokaudessa). Lapsipotilaiden tuloksissa havaittiin suurempaa vaihtelua potilaiden välillä verrattuna aikuisiin.

Lasten ja aikuisten populaatiofarmakokineettisten tietojen vertailu osoitti, että lasten ennustettu kokonaisaltistus (AUC_{τ}) i.v.-kyllästysannoksen 9 mg/kg annon jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon i.v.-kyllästysannoksen 6 mg/kg annon jälkeen. Lasten ennustettu kokonaisaltistus i.v.-ylläpitoannoksen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa annon jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon 3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa i.v.-annon jälkeen ja vastavaasti lasten i.v.-annos 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa oli vertailukelpoinen aikuisten i.v.-annokseen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Lasten ennustettu kokonaisaltistus suun kautta otetun ylläpitoannoksen 9 mg/kg (enintään 350 mg) kahdesti vuorokaudessa jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon suun kautta otetun annoksen 200 mg kahdesti vuorokaudessa jälkeen. Vorikonatsolin altistus i.v.-annoksella 8 mg/kg on noin 2-kertainen verrattuna suun kautta otettuun annokseen 9 mg/kg.

Lapsipotilaiden suurempi laskimonsisäinen ylläpitoannos aikuisiin verrattuna kuvastaa lapsipotilaiden suurempaa eliminaatiokykyä, joka johtuu suuremmasta maksan ja kehon massojen suhteesta. Suun kautta annetun vorikonatsolin biologinen hyötyosuus saattaa kuitenkin olla rajoittunut lapsipotilailla, joilla on imeytymishäiriö ja ikäisekseen erittäin alhainen ruumiinpaino. Tällöin suositellaan vorikonatsolin antoa laskimoon.

Suurimmalla osalla nuorista potilaista vorikonatsolin altistus oli vertailukelpoinen samaa annostusta saavien aikuisten kanssa. Kuitenkin joillakin nuorilla murrosikäisillä, joiden ruumiinpaino oli alhainen, havaittiin pienempiä vorikonatsolialtistuksia aikuisiin verrattuna. Todennäköisesti nämä henkilöt kykenevät metaboloimaan vorikonatsolia enemmän lasten kuin aikuisten kaltaisesti.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella alle 50 kg painaville 12–14-vuotiaille nuorille tulisi antaa lasten annoksia (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta annetun kerta-annoksen (200 mg) jälkeen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi vorikonatsolin farmakokinetiikkaan tutkimuksen koehenkilöillä, joilla oli normaali munuaisten toiminta tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 41–60 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Vorikonatsolin sitoutuminen plasmaproteiineihin oli samanlaista eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Suun kautta annetun kerta-annoksen (200 mg) jälkeen AUC oli 233 % suurempi koehenkilöillä, joilla oli lievä tai kohtalainen maksakirroosi (Child-Pugh A ja B) verrattuna koehenkilöihin, joilla maksan toiminta oli normaalia. Häiriintynyt maksan toiminta ei vaikuttanut vorikonatsolin proteiineihin sitoutumiseen.

Toistuvaa suun kautta antoa koskevassa tutkimuksessa AUC₇ oli samanlainen koehenkilöillä, joilla oli kohtalainen maksakirroosi (Child-Pugh B), kun vorikonatsolia annettiin ylläpitoannoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa kuin koehenkilöillä, joilla oli normaali maksan toiminta annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Farmakokinetiikkaa koskevaa tietoa ei ole potilaista, joilla on vaikea maksakirroosi (Child-Pugh C) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvalla annoksella tehtyjen toksisuustutkimusten perusteella maksa on vorikonatsolin kohde-elin. Kuten muillakin sienilääkkeillä, maksatoksisuutta ilmeni, kun plasmapitoisuudet olivat samansuuruisia kuin ihmisillä hoitoannoksia käytettäessä saavutettavat. Rotilla, hiirillä ja koirilla vorikonatsoli aiheutti myös lisämunuaisissa vähäisiä muutoksia. Tavanomaisissa turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt erityistä vaaraa ihmisille.

Lisääntymistä koskevissa tutkimuksissa vorikonatsoli osoittautui teratogeeniseksi rotilla ja embryotoksiseksi kaneilla samoilla systeemisillä altistuksilla kuin saadaan ihmisillä käytetyillä hoitoannoksilla. Rotilla pre- ja postnataalikehitystä koskevassa tutkimuksessa, jossa käytettiin pienempiä altistuksia kuin saadaan ihmisillä käytetyillä hoitoannoksilla, vorikonatsoli pitkitti tiineyttä ja synnytystä ja aiheutti dystokiaa ja siitä johtuvia emon kuolemia sekä heikensi poikasten perinataalista eloonjäämistä. Synnytykseen vaikuttavat tekijät välittyvät luultavasti lajispesifisten mekanismien, kuten estradiolipitoisuuden pienenemisen kautta, ja ovat yhdenmukaisia muilla atsoliantimykooteilla havaittujen vaikutusten kanssa. Vorikonatsolin anto ei aiheuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyden heikentymistä ihmisen hoitoannoksia vastaavilla altistustasoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu tärkkelys
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiiniläpipainopakkaukset, joissa on 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia rasiassa, tai yksittäispakatut PVC/alumiiniläpipainopakkaukset, joiden pakkauskokoina on 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Voriconazole Acord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/835/001-009

EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/835/010-018

EU/1/13/835/025-030

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. toukokuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. helmikuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF
Iso-Britannia

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**
 - Terveysthuollon ammattilaisen kysymys- ja vastausesite fototoksisuudesta, levyepiteelikarsinoomasta ja maksatoksisuudesta;
 - neuvoo terveydenhuollon ammattilaisia vorikonatsolin käyttöön liittyvistä fototoksisuuden, ihon levyepiteelikarsinooman ja maksatoksisuuden riskeistä.
 - antaa terveydenhuollon ammattilaisille nykyiset suositukset näiden riskien seuraamiseksi ja käsittelemiseksi.
 - muistuttaa terveydenhuollon ammattilaisia terveydenhuollon ammattilaisten tarkistuslistan ja potilaan varoituskortin käytöstä ja neuvoo lisäkopioiden tilaamisessa.
 - Terveysthuollon ammattilaisen tarkistuslista fototoksisuudesta, levyepiteelikarsinoomasta ja maksatoksisuudesta:
 - muistuttaa terveydenhuollon ammattilaisia vorikonatsolin käytön yhteydessä raportoiduista fototoksisuuden, ihon levyepiteelikarsinooman ja maksatoksisuuden riskeistä.
 - antaa terveydenhuollon ammattilaisille nykyiset suositukset näiden riskien seuraamiseksi ja käsittelemiseksi.
 - muistuttaa terveydenhuollon ammattilaisia keskustelemaan potilaan/(omais)hoitajan kanssa fototoksisuudesta/ihon levyepiteelikarsinoomasta ja maksatoksisuudesta, siitä mitä on tarkkailtava, miten ja milloin hakea välitöntä hoitoa.
 - muistuttaa terveydenhuollon ammattilaisia antamaan potilaan varoituskortin potilaalle.
 - Potilaan varoituskortti fototoksisuudesta ja levyepiteelikarsinoomasta:
 - muistuttaa potilaita fototoksisuuden ja ihon levyepiteelikarsinooman riskeistä.
 - muistuttaa potilaita siitä, milloin ja miten kertoa relevanteista fototoksisuuden ja ihosyövän merkeistä ja oireista.
 - muistuttaa potilaita minimoimaan ihoreaktioiden ja ihon levyepiteelisyövän riskin (välttämällä altistusta suoralle auringonvalolle, käyttämällä auringonsuoja-ainetta ja suojaavaa vaatetusta) ja ilmoittamaan terveydenhuollon ammattihenkilöille, jos heillä esiintyy merkityksellisiä ihomuutoksia.

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

RASIA (Läpipainopakkaus 50 mg kalvopäällysteiset tabletit – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
vorikonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 50 mg vorikonatsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 kalvopäällysteistä tablettia
10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
30 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/835/001 2 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/002 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/003 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/004 20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/005 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/006 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/007 50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/008 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/009 100 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/019 10 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/020 14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/021 28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/022 30 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/023 56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/024 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Voriconazole Accord #50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus (Läpipainolevy 50 mg kalvopäällysteiset tabletit (kaikki pakkauskoot)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
vorikonatsoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

RASIA (Läpipainopakkaus 200 mg kalvopäällysteiset tabletit – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
vorikonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 200 mg vorikonatsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 kalvopäällysteistä tablettia
10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
30 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/835/010 2 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/011 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/012 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/013 20 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/014 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/015 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/016 50 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/017 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/018 100 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/835/025 10 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/026 14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/027 28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/028 30 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/029 56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/13/835/030 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Voriconazole Accord #200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**
Läpipainopakkaus (Läpipainolevy 200 mg kalvopäällysteiset tabletit (kaikki pakkauskoot))

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
vorikonatsoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Voriconazole Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit Voriconazole Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit vorikonatsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Voriconazole Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Voriconazole Accordia
3. Miten Voriconazole Accordia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Voriconazole Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Voriconazole Accord on ja mihin sitä käytetään

Voriconazole Accord sisältää vaikuttavana aineena vorikonatsolia. Voriconazole Accord on sienilääke. Se vaikuttaa tappamalla infektioita aiheuttavat sienet tai pysäyttämällä niiden kasvun.

Sitä käytetään aikuisten ja yli 2-vuotiaiden lasten hoitoon seuraavissa sairauksissa:

- invasiivinen aspergilloosi (tietynyyppinen sieni-infektio, jonka aiheuttaja on *Aspergillus sp*)
- kandidemia (toisentyypinen sieni-infektio, jonka aiheuttaja on *Candida sp*) ei-neutropeenisilla potilailla (potilaat, joiden valkosolunäärä ei ole epänormaalin matala)
- vakavat, invasiiviset *Candida sp.* -infektiot, jos sieni on vastustuskykyinen flukonatsolille (toiselle sienilääkelle)
- vakavat sieni-infektiot, joiden aiheuttaja on *Scedosporium sp.* tai *Fusarium sp.* (kaksi eri sienilajia).

Voriconazole Accord on tarkoitettu potilaille, joilla on pahenevia ja mahdollisesti henkeä uhkaavia sieni-infektioita.

Sieni-infektioiden esto korkean riskin luuydinsiirteen saaneilla potilailla.

Tätä lääkettä tulee käyttää vain lääkärin valvonnan alaisena.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Voriconazole Accordia

Älä ota Voriconazole Accordia

Jos olet allerginen vorikonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

On hyvin tärkeää, että ilmoitat lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, tai rohdosvalmisteita.

Seuraavia lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti Voriconazole Accord-kuurin aikana:

- Terfenadiini (allergialääke)
- Astemitsoli (allergialääke)
- Sisapridi (vatsalääke)
- Pimotsidi (psykykenlääke)
- Kinidiini (rytmihäiriölääke)
- Rifampisiini (tuberkuloosilääke)
- Efavirensi (HIV –lääke), kun annostus on vähintään 400 mg kerran vuorokaudessa
- Karbamatsepiini (epilepsialääke)
- Fenobarbitaali (vaikean unettomuuden ja epilepsiakohtausten hoitoon käytettävä lääke)
- Torajyväalkaloidit (esimerkiksi ergotamiini, dihydroergotamiini; migreenilääkkeitä)
- Sirolimuusi (elinsiirtopotilaiden käyttämä lääke)
- Ritonaviiri (HIV-lääke), kun annostus on vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa
- Mäkikuisma (kasvirohdosvalmiste).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Voriconazole Accordia, jos

- olet saanut allergisen reaktion muista atsolilääkkeistä.
- sinulla on tai on ollut maksasairauksia. Lääkärisi saattaa määrätä sinulle silloin tavallista pienemmän annoksen Voriconazole Accordia. Lääkärisi tulee myös tarkkailla maksasi toimintaa verikokein Voriconazole Accord -hoidon aikana.
- sinulla tiedetään olevan sydänlihassairaus, epäsäännöllinen sydämensyke, hidas sydämensyke tai sydänsähkökäyrän (EKG, elektrokardiogrammi) poikkeama, jota kutsutaan ”pitkäksi QTc-oireyhtymäksi”.

Sinun on vältettävä kaikkea auringonvaloa ja altistumista auringolle hoidon aikana. On tärkeää suojata iho auringolta ja käyttää aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin, koska ihon herkkyys auringon UV-säteilylle voi lisääntyä. Nämä varotoimet koskevat myös lapsia.

Voriconazole Accord -hoidon aikana:

Kerro heti lääkärillesi, jos saat

- auringonpolttaman
- pahan ihottuman tai rakkuloita
- luukipua

Jos sinulle ilmaantuu edellä kuvatun kaltaisia ihosairauksia, lääkärisi voi ohjata sinut ihotautilääkärille, joka voi arvionsa pohjalta päättää, että säännölliset kontrollit ovat tärkeitä. On olemassa pieni mahdollisuus, että Voriconazole Accordin pitkäaikainen käyttö voi johtaa ihosyövän kehittymiseen.

Lääkärisi tulee tutkia maksa- ja munuaistoimintaasi verikokein.

Lapset ja nuoret

Voriconazole Accordia ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Voriconazole Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, saatat käyttää tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jotkut lääkkeet saattavat muuttaa Voriconazole Accordin vaikutusta tai Voriconazole Accord voi muuttaa niiden vaikutusta, jos niitä otetaan samanaikaisesti.

Kerro lääkärillesi, jos saat seuraavaa lääkettä, koska tällöin samanaikaista Voriconazole Accord -hoitoa tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää:

- Ritonaviiri (HIV-lääke), kun annostus on 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Kerro lääkärillesi, jos otat jompaakumpaa seuraavista lääkkeistä, koska tällöin samanaikaista Voriconazole Accord-hoitoa tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää, ja vorikonatsoliannosta on ehkä muutettava:

- Rifabutiini (tuberkuloosilääke). Jos käytät jo rifabutiinia, verenkuvaaasi ja rifabutiinin aiheuttamia haittavaikutuksia tulee seurata.
- Fenytoiini (epilepsialääke). Jos käytät jo fenytoiinia, fenytoiinipitoisuutta veressäsi on seurattava Voriconazole Accord -hoidon aikana ja annostasi voidaan joutua muuttamaan.

Kerro lääkärillesi, jos otat jotain seuraavista lääkkeistä, koska annoksen muuttamista tai seurantaan voidaan tarvita, jotta voidaan tarkistaa, että lääkkeillä ja/tai Voriconazole Accordilla on vielä haluttu vaikutus:

- Varfariini ja muut antikoagulantit (esimerkiksi fenprokumoni, asenokumaroli; veren hyytymistä hidastavia lääkkeitä)
- Siklosporiini (elinsiirtopotilaiden käyttämä lääke)
- Takrolimuusi (elinsiirtopotilaiden käyttämä lääke)
- Sulfonyyliureat (esim. tolbutamidi, glipitsidi ja glyburidi) (diabeteslääkkeitä)
- Statiinit (esim. atorvastatiini, simvastatiini) (kolesterolia alentavia lääkkeitä)
- Bentsodiatsepiinit (esim. midatsolaami, triatsolaami) (vaikean unettomuuden ja stressin hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- Omepratsoli (mahahaavalääke)
- Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (jos käytät Voriconazole Accordia samanaikaisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa, sinulla voi ilmetä haittavaikutuksia kuten pahoinvointia ja kuukautishäiriöitä)
- Vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) (syöpälääkkeitä)
- Indinaviiri ja muut HIV-proteaasin estäjät (HIV-lääkkeitä)
- Ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirentsi, delavirdiini, nevirapiini) (HIV-lääkkeitä) (joitakin efavirentsiannoksia EI voi ottaa samaan aikaan Voriconazole Accordin kanssa)
- Metadoni (heroiiniriippuvuuden hoitoon)
- Alfentaniili ja fentanyl ja muut lyhytvaikutteiset opiaatit, kuten sufentaniili (kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä käytettävät kipulääkkeet)
- Oksikodoni ja muut pitkävaikutteiset opiaatit kuten hydrokodoni (kohtalaisen tai vaikean kivun hoitoon)
- Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (esim. ibuprofeeni, diklofenaakki) (kivun ja tulehduksen hoitoon)
- Flukonatsoli (sieni-infektiolääke)
- Everolimuusi (pitkälle edenneen munuaissyövän ja elinsiirtopotilaiden hoidossa käytettävä lääke).

Raskaus ja imetys

Voriconazole Accordia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei lääkärisi toisin määrää. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää. Ota välittömästi yhteys lääkäriisi, jos tulet raskaaksi Voriconazole Accordin käytön aikana.

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voriconazole Accord saattaa aiheuttaa näön sumentumista tai epämiellyttävää valonarkuutta. Jos näitä oireita esiintyy, vältä autolla ajoa ja koneiden käyttöä. Ota yhteys lääkäriisi, jos koet tällaisia oireita.

Voriconazole Accord sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerilajeja, ota yhteys lääkäriisi, ennen kuin käytät Voriconazole Accordia.

3. Miten Voriconazole Accordia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkärisi määrää sinulle annoksen painosi ja infektion tyyppin mukaan.

Aikuisten suositusannos (mukaan lukien iäkkäät potilaat) on seuraava:

	Tabletit	
	Vähintään 40 kg painavat potilaat	Alle 40 kg painavat potilaat
Annos ensimmäisten 24 tunnin aikana (Kyllästysannos)	400 mg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin aikana	200 mg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin aikana
Annos ensimmäisten 24 tunnin jälkeen (Ylläpitoannos)	200 mg kahdesti vuorokaudessa	100 mg kahdesti vuorokaudessa

Hoitovasteen mukaan lääkärisi voi suurentaa vuorokausiannoksen 300 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Lääkäri voi päättää pienentää annosta, jos sinulla on lievä tai kohtalainen kirroosi.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lasten ja nuorten suositusannos on seuraava:

	Tabletit	
	Lapset 2 vuodesta alle 12-vuotiaisiin ja 12–14-vuotiaat nuoret, jotka painavat alle 50 kg	12–14-vuotiaat nuoret, jotka painavat 50 kg tai enemmän, sekä kaikki yli 14-vuotiaat nuoret
Annos ensimmäisten 24 tunnin aikana (Kyllästysannos)	Hoitosi aloitetaan infuusiona	400 mg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin aikana
Annos ensimmäisten 24 tunnin jälkeen (Ylläpitoannos)	9 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (enimmäisannos 350 mg kahdesti vuorokaudessa)	200 mg kahdesti vuorokaudessa

Hoitovasteen mukaan lääkärisi voi joko suurentaa tai pienentää vuorokausiannosta.

- Tabletteja voidaan antaa vain, jos lapsi pystyy nielemään tabletin.

Ota tablettisi ainakin tuntia ennen tai jälkeen aterian. Niele tabletti kokonaisuena veden kanssa.

Jos sinä tai lapsesi otatte Voriconazole Accordia sieni-infektioiden estämiseen, lääkäri voi lopettaa Voriconazole Accordin antamisen, jos sinulla tai lapsellasi ilmenee hoitoon liittyviä haittavaikutuksia.

Jos otat enemmän Voriconazole Accordia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinulle on määrätty (tai jos joku muu ottaa sinun tablettejasi), tulee sinun ottaa yhteys välittömästi lääkäriisi tai mennä päivystyspoliklinikalle lähimpään sairaalaan. Ota Voriconazole Accord-pakkauksesi mukaan. Voit kokea epätavallista herkkyyttä valolle, jos käytät enemmän Voriconazole Accordia kuin sinun pitäisi.

Jos unohtat ottaa Voriconazole Accordia

On tärkeää ottaa Voriconazole Accord-tabletit säännöllisesti aina samaan aikaan päivästä. Jos unohtat ottaa yhden lääkeannoksen, ota seuraava oikeaan aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Voriconazole Accordin käytön

On osoitettu, että kun kaikki annokset otetaan oikeaan aikaan, lääkkeesi tehokkuus voi lisääntyä huomattavasti. Siksi on tärkeää jatkaa Voriconazole Accordin ottamista oikein edellä mainitulla tavalla, ellei lääkärisi kehota sinua lopettamaan hoitoa.

Jatka Voriconazole Accord -kuuria niin kauan kuin lääkärisi määrää. Älä lopeta hoitoa aikaisemmin, koska infektio ei ehkä ole parantunut. Pitkiä hoitokursuja saatetaan tarvita ehkäisemään infektion uudelleen puhkeaminen potilailla, joilla on heikentynyt immunitaetti, tai niillä, joilla on vaikea infektio.

Kun lääkärisi lopettaa Voriconazole Accord -hoidon, sinun ei pitäisi huomata mitään vaikutuksia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat todennäköisesti lieviä ja ohimeneviä, jos niitä esiintyy. Jotkut saattavat kuitenkin olla vakavia ja vaatia lääkärinhoitoa.

Vakavat haittavaikutukset – Lopeta Voriconazole Accordin käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin

- ihottuma
- keltaisuus, muutokset maksan toimintaa mittaavissa verikokeissa
- haimatulehdus.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset: voi ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä

- näön heikkeneminen (muutokset näkökyvyssä, mukaan lukien näön sumeneminen, värinäön muutokset, silmien poikkeava valonarkuus, värisokeus, silmän häiriö, valorenkaiden näkeminen, hämäräsokeus, näkökyvyn vaihtelu, valonvälhdysten näkeminen, näköaura, näöntarkkuuden heikkeneminen, näköaistimuksen kirkkaus, osan puuttuminen tavanomaisesta näkökentästä, pisteet näkökentässä)
- kuume
- ihottuma
- pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- päänsärky
- raajojen turvotus

- vatsakipu
- hengitysvaikeudet
- kohonneet maksaentsyymi-arvot.

Yleiset: voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- poskiontelotulehdus, ientulehdus, vilunväristykset, voimattomuus
- tiettyntyyppisten punasolujen (joskus immuunijärjestelmään liittyvä) - ja/tai valkosolujen (joskus kuumeen yhteydessä) määrän vähäinen tai vaikea pieneneminen, verenhiyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän pieneneminen
- verensokerin lasku, veren kaliumarvon pieneneminen, veren natriumarvon pieneneminen
- ahdistuneisuus, masennus, sekavuus, kiihtyneisyys, kyvyttömyys nukkua, aistiharhat
- kouristukset, vapinat tai kontrolloimattomat lihasten liikkeet, kihelmöinti tai epänormaali tuntemukset iholla, lihasjänteiden lisääntyminen, uneliaisuus, heitehuimaus
- verenvuoto silmässä
- sydämen rytmihäiriöt mukaan lukien hyvin nopea tai hyvin hidas sydämensyke, pyörtyminen, verenpaineen lasku, laskimotulehdus (johon voi liittyä veritulpan muodostuminen)
- äkillinen hengitysvaikeus, rintakipu, kasvojen (suun, huulten ja silmänympärysten) turvotus, nesteen kertyminen keuhkoihin
- ummetus, ruoansulatushäiriöt, huulitulehdus
- keltaisuus, maksatulehdus ja maksavaurio
- ihottumat, jotka voivat johtaa vakaviin ihorakkuloihin ja ihon kuoriutumiseen, jolle on luonteenomaista tasainen punainen alue iholla, joka on peittynyt pienillä yhteen sulautuneilla kyhmyillä, ihon punoitus
- kutina
- hiustenlähtö
- selkäkipu
- munuaisten vajaatoiminta, verta virtsassa, munuaisten toimintakokeiden tulosten muutokset.

Melko harvinaiset: voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä sadasta

- vilustumisen kaltaiset oireet, ruoansulatuskanavan ärsytys ja tulehdus, ruoansulatuskanavan tulehdus, joka aiheuttaa antibiootteihin liittyvää ripulia, imusuonten tulehdus
- vatsan sisäseinää ja vatsaelintä peittävän ohuen kudoksen tulehdus
- imusolmukkeiden suureneminen (voi toisinaan olla kivuliasta), luuytimen vajaatoiminta, lisääntynyt eosinofiilien määrä
- lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta
- epänormaali aivot toiminta, Parkinsonin tautia muistuttavat oireet, hermovaurio, joka aiheuttaa puutumista, kipua, kihelmöintiä tai polttelua käsissä tai jaloissa
- tasapainovaikeudet, lihasten yhteistoimintavaikeudet
- aivoturvotus
- kaksoiskuvat, vakavat silmävaivat mukaan lukien silmä- ja luomikipu sekä -tulehdukset, epänormaalit silmänliikkeet, näköhermon vaurio, joka johtaa näön heikkenemiseen, näköhermon nystyn turpoaminen
- tuntoaistin heikkeneminen
- makuaistin häiriö
- kuulovaikeudet, korvien soiminen, huimaus
- tiettyjen sisäelinten (haiman ja pohjukaissuolen) tulehdus, kielen turvotus ja tulehdus
- maksanlaajentuma, maksan vajaatoiminta, sappirakkosairaus, sappikivitauti
- niveltulehdus, ihonalaisten laskimoiden tulehdus (johon voi liittyä verihiyytymän muodostuminen)
- munuaistulehdus, valkuaista virtsassa, munuaisvaurio
- erittäin nopea sydämensyke tai sydämenlyöntien jääminen väliin, johon voi liittyä epäsäännöllisiä sähköimpulsseja
- epänormaali sydänsähkökäyrä (EKG)
- veren kolesterolin kohoaminen, veren virtsa-aineen kohoaminen

- allergiset ihoreaktiot (joskus vakavat), mukaan lukien hengenvaarallinen ihosairaus, joka aiheuttaa kipeitä rakkuloita ja haavaumia iholle ja limakalvoille, etenkin suuhun, ihotulehdus, nokkosihottuma, auringonpolttama tai vakava valolle tai auringolle altistumisen jälkeinen ihoreaktio, ihon punoitus ja ärsytys, ihon punainen tai purppurainen värinmuutos, joka voi johtua matalasta verihiutaleiden määrästä, ekseema
- reaktio infuusiokohdassa
- allergiset reaktiot tai immuunivasteen voimistuminen

Harvinaiset: voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta

- kilpirauhasen liikatoiminta
- aivotoiminnan heikkeneminen, joka on maksasairauden vakava sivuvaikutus
- suurimman osan tuhoutuminen näköhermon säikeistä, sarveiskalvon samentuminen, tahdosta riippumattomat silmänliikkeet
- rakkulainen valoihottuma
- häiriö, jossa kehon immuunijärjestelmä hyökkää ääreishermoston osaa vastaan
- sydämen rytmi- ja johtumishäiriöt (joskus hengenvaarallisia)
- hengenvaarallinen allerginen reaktio
- veren hyytymisjärjestelmän häiriö
- allergiset ihoreaktiot (joskus vakavat), mukaan lukien verinahkan, ihonalaisen kudoksen, limakalvojen ja limakalvonalaisten kudosten nopea turpoaminen (edeema), paksu, punainen iho, jossa on kutisevia ja kipeitä läikkiä ja hopeanhoitoisia ihosuomuja, ihon ja limakalvojen ärsytys, hengenvaarallinen ihosairaus, joka aiheuttaa orvaskeden, ihon pintakerroksen, irtoamisen laajalta alueelta sen alla olevista ihokerroksista
- pienet, kuivat, hilseilevät iholäiskät, jotka joskus paksuuntuvat ja joissa on piikkejä tai sarveistumia

Haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta:

- pisamat ja pigmenttiläiskät

Muut huomattavat haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta, mutta jotka tulisi kertoa lääkärille välittömästi:

- ihosyöpä
- luuta ympäröivän kudoksen tulehdus
- punaiset, hilseilevät läiskät tai renkaanmuotoiset ihovauriot, jotka voivat olla oire autoimmuunisairaudesta, jonka nimi on ihon lupus erythematosus.

Koska Voriconazole Accordin tiedetään vaikuttavan maksaan ja munuaiseen, lääkärisi pitäisi tutkia maksa- ja munuaistoimintosi verikokein. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on mahakipua tai jos ulosteesi muuttuu poikkeavaksi.

Ihosyöpää on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäkestoista Voriconazole Accord -hoitoa.

Auringonpolttamaa tai vakavaa valolle tai auringolle altistumisen jälkeistä ihoreaktiota esiintyi useammin lapsilla. Jos sinä tai lapsesi saatte ihosairauksia, lääkäri saattaa antaa lähetteen ihotautilääkärille, joka saattaa tapaamisen jälkeen päättää, että sinun tai lapsesi on käytävä vastaanotolla säännöllisesti. Lapsilla havaittiin myös useammin kohonneita maksaentsyymiarvoja.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on häiritsevä tai ei häviä hoidon kuluessa, ota yhteys lääkäriisi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Voriconazole Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Voriconazole Accord sisältää

- Vaikuttava aine on vorikonatsoli. Jokainen tabletti sisältää joko 50 mg vorikonatsolia (Voriconazole Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit) tai 200 mg vorikonatsolia (Voriconazole Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit).
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, povidoni ja magnesiumstearaatti, jotka muodostavat tabletin ytimen. Hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatti ja triasetiini muodostavat tabletin kalvopäällysteen.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Voriconazole Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä, läpimitaltaan noin 7,0 mm:n suuruisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on korkokuva ”V50” toisella eikä mitään merkintää toisella puolella.

Voriconazole Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikionmuotoisia, pituudeltaan noin 15,6 mm:n ja leveydeltään noin 7,8 mm:n kokoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on korkokuva ”V200” toisella eikä mitään merkintää toisella puolella.

Kalvopäällysteisten Voriconazole Accord 50 mg ja 200 mg tablettien pakkauskoot ovat 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ja 100. Yksittäispakattujen läpipainopakkausten (PVC/alumiini) pakkauskoot ovat 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Iso-Britannia

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

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.