

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Hikma 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg vorikonatsolia.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg vorikonatsolia. Käyttöönvalmistettu liuos on laimennettava ennen antoa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: Jokainen injektiopullo sisältää 217,6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten (infuusiokuiva-aine)

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kakku.

Käyttöönvalmistetun liuoksen pH on 4,0–7,0.

Osmolaalisuus: 500 ± 50 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vorikonatsoli on laajakirjoinen 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.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Vorikonatsoli-infusion enimmäisnopeudeksi suositellaan 3 mg/kg tunnissa 1–3 tunnin aikana.

Hoito

Aikuiset

Voriconazole Hikma 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten, on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Muilla valmistajilla on saatavilla vorikonatsolin suun kautta otettavia lääkemuoja.

Hoito on aloitettava noudattaen joko laskimoon tai suun kautta annettavalle vorikonatsolille määriteltyä kyllästysannostusta, jotta 1. päivänä päästäisiin vakaata tilaa lähellä oleviin plasmapitoisuuksiin. Suuren oraalisin 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*	
		<i>Vähintään 40 kg painavat potilaat**</i>	<i>Alle 40 kg painavat potilaat**</i>
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 kahdesti vuorokaudessa	100 mg kahdesti vuorokaudessa

*Muilla valmistajilla on saatavilla vorikonatsolin suun kautta otettavia lääkemuoja

**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 potilas ei siedä laskimonsisäistä hoitoa annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, annos on pienennettävä 3 mg:aan/kg kahdesti vuorokaudessa.

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

Jos potilas ei siedä hoitoa näillä suuremmilla annoksilla, suun kautta annettavaa annosta pienennetään 50 mg kerrallaan ylläpitoannokseen 200 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 100 mg kahdesti vuorokaudessa alle 40 kg painaville potilaille).

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	8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa	9 mg/kg kahdesti vuorokaudessa

(ensimmäisten 24 tunnin jälkeen)		(enimmäisannos 350 mg kahdesti vuorokaudessa)
---	--	---

*Muilla valmistajilla on saatavilla vorikonatsolin suun kautta otettavia lääkemuotoja
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.

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, laskimonsisäistä annosta voidaan lisätä vaiheittain 1 mg/kg:n välein. Jos potilas ei siedä hoitoa, vähennä laskimonsisäistä annosta vaiheittain 1 mg/kg:n välein.

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 neutropeniaa tai immunosuppressiota. Sitä saa jatkaa enintään 180 päivää siirron jälkeen, mikäli immunosuppressio jatkuu tai ilmenee käänteishyljintäsairaus (GvHD) (ks. kohta 5.1).

Annostus

Suosittelut hoito-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

Rifabutiinia tai fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannosta suurennetaan annokseen 5 mg/kg laskimoon 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

Laskimoon annettavan valmisteeseen apuaine siklodekstriini akkumuloituu kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) sairastavilla potilailla. Näille potilaille tulisikin antaa vorikonatsolia suun kautta, ellei potilaalle saatavan hyödyn takia ole tarpeellista käyttää laskimoon annosteltavaa vorikonatsolia. Näiden potilaiden seerumin kreatiniinipitoisuuksia on tarkkailtava huolellisesti, ja jos sen nousua tapahtuu, tulisi harkita oraaliseen vorikonatsolihoitoon siirtymistä (ks. kohta 5.2).

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

Apuaineen siklodekstriinin puhdistuma on 55 ml/min hemodialyysissä.

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 vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain, jos hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Potilaita, joilla on vaikeaa maksan vajaatoimintaa, on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Vorikonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Voriconazole Hikma on käyttöön valmistettava ja laimennettava (ks. kohta 6.6) ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon. Ei bolusinjektiona.

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 QTc-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 Hikmaa potilaille, joilla on ollut yliherkkyysreaktio jollekin atsoliyhdisteelle (ks. myös kohta 4.8).

Hoidon kesto

Laskimoon annettavan hoidon keston ei pitäisi olla pidempi kuin 6 kuukautta (ks. kohta 5.3).

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Vorikonatsoli on liitetty QTc-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 kärkein kammiotakykardiaa.

Vorikonatsolia tulisi annostella varovasti potilaille, joilla on proarytmialle herkistäviä tekijöitä, kuten

- synnynnäinen tai hankittu pidentynyt QTc-aika
- kardiomyopatia, erityisesti jos potilaalla on sydämen vajaatoimintaa
- sinusbradykardia
- oireisia sydämen rytmihäiriöitä entuudestaan
- samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Potilasta olisi seurattava elektrolyyttitasapainon 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 QTc-aikaan annoksilla, jotka olivat jopa nelinkertaisia normaaliin vuorokausiannokseen verrattuna. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc ei ylittänyt potentiaalisesti kliinisesti merkittävää 500 millisekunnin kynnystä (ks. kohta 5.1).

Infusointiin liittyvät reaktiot

Infusointiin liittyviä reaktioita, lähinnä punastumista ja pahoinvointia, on havaittu laskimoon annettavan vorikonatsolin annostelun aikana. Oireiden vakavuudesta riippuen tulisi hoidon keskeyttämistä harkita (ks. kohta 4.8).

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vakavia maksareaktioita vorikonatsolihoitoa 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

Vorikonatsolia saavia potilaita tulee seurata tarkasti maksatoksisuuden varalta. Maksan toiminnan arviointi laboratoriotarkastuksella (etenkin ASAT ja ALAT) tulee sisällyttää kliniseen hoitoon vorikonatsolihoitoa aloitettaessa sekä ainakin viikoittain 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 Hikma -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 HIKMA-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 HIKMA-hoidon aikana ja käyttävät suojaavaa vaatekangasta ja korkean suojakertoimen aurinkovoidetta.
- Ihon levyepiteelikarsinooma
Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu potilailla, joista osalla on raportoitu aiempia fototoksisuusreaktioita. Jos potilas saa fototoksisen reaktion, VORICONAZOLE HIKMA-hoidon keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykoottien käyttöä on harkittava monitieteellisen konsultaation jälkeen, ja potilas on lähetettävä ihotautien erikoislääkärille. Jos VORICONAZOLE HIKMA-hoitoa päätetään silti jatkaa, premalignien vaurioiden varhaisen havaitsemisen ja hoidon vuoksi dermatologinen arviointi on suoritettava järjestelmällisesti ja säännöllisesti. VORICONAZOLE HIKMA-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. Jos potilaalle tulee ihottumaa, häntä on seurattava tarkkaan, ja jos leesiot pahenevat, VORICONAZOLE HIKMA-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 HIKMA:lle (ks. kohta 4.2 ja 5.1).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu pitkäaikaisen VORICONAZOLE HIKMA-hoidon yhteydessä.

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

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset

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

Munuaishaittavaikutukset

Vorikonatsolihoitossa 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 seuraaminen

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

Haiman toiminnan seuraaminen

Potilaita, etenkin lapsia, joilla on akuutin haimatulehduksen riskitekijöitä (esim. äskettäin kemoterapia, hematopoieettisten kantasolujen siirto), on seurattava tarkoin vorikonatsolihoitoaikana. 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 levyepiteelikarsinooma

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

Profylaksia

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

Fenytoiini (CYP2C9-substraatti ja voimakas CYP450-induktori)

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).

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

Kun vorikonatsolia annetaan yhdessä efavirensin kanssa, vorikonatsoliannos on suurennettava 400 mg:aan 12 tunnin välein, ja efavirensiannos 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 haittavaikutusten (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 (voimakas 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 4.3 ja 4.5).

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 suurenevät samanaikaisen vorikonatsolin annon jälkeen. Siksi samanaikaisesti metadonia ja vorikonatsolia saavaa potilasta tulisi seurata tiiviisti metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-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 haittavaikutusten 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 haittavaikutusten 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 haittavaikutusten seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Natriumsisältö

Yksi injektiopullo sisältää natriumia 217,6 mg. Tämä on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota.

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 (tiedetyt 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 seuranta 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 QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Karbatatsepiini ja pitkävaikutteiset barbituraatit (esim. fenobarbitaali, mefobarbitaali) [voimakkaita CYP450-induktoreja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että karbatatsepiini 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 400 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 200 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa* Efavirentsi 300 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*	Efavirentsi C_{\max} \uparrow 38 % Efavirentsi AUC_{τ} \uparrow 44 % Vorikonatsoli C_{\max} \downarrow 61 % Vorikonatsoli AUC_{τ} \downarrow 77 % Verrattuna efavirentsiin 600 mg kerran vuorokaudessa Efavirentsi C_{\max} \leftrightarrow Efavirentsi AUC_{τ} \uparrow 17 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{\max} \uparrow 23 % Vorikonatsoli AUC_{τ} \downarrow 7 %	Vorikonatsolin tavanomaiset annokset efavirentsin (vähintään 400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). 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).

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Torajyvääkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa torajyvääkaloidien pitoisuutta plasmassa ja johtaa ergotismiin.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Rifabutiini [voimakas CYP450-induktori] 300 mg kerran vuorokaudessa 300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 350 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)* 300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*	Vorikonatsoli C _{max} ↓ 69 % Vorikonatsoli AUC _τ ↓ 78 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C _{max} ↓ 4 % Vorikonatsoli AUC _τ ↓ 32 % Rifabutiini C _{max} ↑ 195 % Rifabutiini AUC _τ ↑ 331 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C _{max} ↑ 104 % Vorikonatsoli AUC _τ ↑ 87 %	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 annettavaa 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 verenkuvan ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveiitin) huolellista seurantaa suositellaan annettaessa rifabutiinia samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa.
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) [voimakas CYP450-induktori]	Vorikonatsoli C _{max} ↓ 93 % Vorikonatsoli AUC _τ ↓ 96 %	Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)
Ritonaviiri (proteaasin estäjä) [voimakas CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti] Suuri annos (400 mg kahdesti vuorokaudessa) Pieni annos (100 mg kahdesti vuorokaudessa)*	Ritonaviiri C _{max} ja AUC _τ ↔ Vorikonatsoli C _{max} ↓ 66 % Vorikonatsoli AUC _τ ↓ 82 % Ritonaviiri C _{max} ↓ 25 % Ritonaviiri AUC _τ ↓ 13 % Vorikonatsoli C _{max} ↓ 24 % Vorikonatsoli AUC _τ ↓ 39 %	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.
Mäkikuisma		

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
[CYP450-induktori; P-glykoproteiinin induktori] 300 mg kolmesti vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg:n kerta- annoksen kanssa)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa, Vorikonatsoli AUC _{0-∞} ↓ 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 fenytoinipitoisuuden 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)	Protrombiiniaika pitenee enintään noin kaksinkertaiseksi Vaikka asiaa ei ole tutkittu,	Protrombiininajan tai muiden sopivien veren hyytymistä mittaavien testien tarkkaa seuranta suositellaan, ja

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
[CYP2C9-substraatti] Muut suun kautta annettavat kumariinit (esim. fenprokumoni, asenokumaroli) [CYP2C9- ja CYP3A4- substraatteja]	vorikonatsoli voi suurentaa kumariinien pitoisuuksia plasmassa ja pidentää siten protrombiiniaikaa.	antikoagulanttien annosta on muutettava näiden tulosten mukaisesti.
Bentsodiatsepiinit (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa ja johtaa sedatiivisen vaikutuksen pidentymiseen.	Bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä on harkittava.
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet [CYP3A4-substraatteja] Sirolimuusi (2 mg:n kerta-annos)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Sirolimuusi C_{max} ↑ 6,6-kertainen Sirolimuusi $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11- kertainen	Vorikonatsolin ja sirolimuusin samanaikainen anto on vasta- aiheista (ks. kohta 4.3).
Siklosporiini (voinniltaan vakailta munuaissiirtopotilailla, jotka saavat jatkuvaa siklosporiinihoitoa)	Siklosporiini C_{max} ↑ 13 % Siklosporiini AUC_{τ} ↑ 70 %	Kun vorikonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia jo käyttävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää siklosporiiniannos puoleen entisestä ja seurata siklosporiinipitoisuutta tarkkaan. Siklosporiinipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun</u> <u>vorikonatsolihoito lopetetaan, on</u> <u>siklosporiinipitoisuutta</u> <u>seurattava tarkasti ja annosta</u> <u>suurennettava tarpeen mukaan.</u>
Takrolimuusi (0,1 mg/kg, kerta- annos)	Takrolimuusi C_{max} ↑ 117 % Takrolimuusi AUC_{τ} ↑ 221 %	Kun vorikonatsolihoito aloitetaan takrolimuusia jo käyttävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää takrolimuusiannos kolmannekseen alkuperäisannoksesta ja seurata takrolimuusipitoisuutta tarkasti. Takrolimuusipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun</u> <u>vorikonatsolihoito lopetetaan, on</u> <u>takrolimuusipitoisuutta</u> <u>seurattava tarkasti ja annosta</u>

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
		<u>suurennettava tarpeen mukaan.</u>
Pitkävaikutteiset opiaatit [CYP3A4-substraatteja] Oksikodoni (10 mg:n kerta- annos)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Oksikodoni C_{max} ↑ 1,7-kertainen Oksikodoni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6- kertainen	Oksikodonin ja muiden pitkävaikutteisten CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. hydrokodonin) annoksen pienentämistä on harkittava. 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) $AUC\tau$ ↑ 47 % S-metadoni C_{max} ↑ 65 % S-metadoni $AUC\tau$ ↑ 103 %	Potilaan tiivistä seurantaa metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-ajan pitenemisen, varalta suositellaan. Metadoniannosta voi olla tarpeen pienentää.
Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)		

Lääke <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
<p><i>[CYP2C9-substraatteja]</i> Ibuprofeeni (400 mg:n kerta-annos)</p> <p>Diklofenaakki (50 mg:n kerta-annos)</p>	<p>S-ibuprofeeni C_{\max} ↑ 20 % S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %</p> <p>Diklofenaakki C_{\max} ↑ 114 % Diklofenaakki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %</p>	<p>Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä suositellaan tiivistä seurantaa haittavaikutusten ja toksisuuden suhteen. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden annostusta voi olla tarpeen pienentää.</p>
<p>Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa)* <i>[CYP2C19-estäjä; CYP2C19- ja CYP3A4-substraatti]</i></p>	<p>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.</p>	<p>Vorikonatsoliannostuksen muuttamista ei suositella. Kun vorikonatsolin anto aloitetaan potilaille, jotka saavat jo vähintään 40 mg omepratsolia, omepratsoliannoksen puolittamista suositellaan.</p>
<p>Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet* <i>[CYP3A4-substraatti; CYP2C19-estäjä]</i> Noretisteroni/etinyyliestradioli (1 mg/0,035 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>Etinyyliestradioli C_{\max} ↑ 36 % Etinyyliestradioli AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteroni C_{\max} ↑ 15 % Noretisteroni AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonatsoli C_{\max} ↑ 14 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 46 %</p>	<p>Suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia suositellaan seurattavan vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten lisäksi.</p>
<p>Lyhytvaikutteiset opiaatit <i>[CYP3A4-substraatteja]</i> Alfentaniili (20 mikrog/kg, kerta-annos samanaikaisesti naloksonin kanssa) Fentanyyli (5 mikrog/kg, kerta-annos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Alfentaniili AUC_{∞} ↑ 6-kertainen</p> <p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Fentanyyli AUC_{∞} ↑ 1,34-kertainen</p>	<p>Alfentaniilin, fentanyylin 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.</p>
<p>Statiinit (esim. lovastatiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i></p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli voi suurentaa CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien statiinien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa rabdomyolyyysiin.</p>	<p>Statiiniannoksen pienentämistä on harkittava.</p>
<p>Sulfonyyliureat (esim. tolbutamidi, glipitsidi ja glyburidi)</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa sulfonyyliureoiden pitoisuuksia</p>	<p>Veren glukoosipitoisuuden tarkkaa seurantaa suositellaan. Sulfonyyliureoiden annoksen</p>

Lääke [<i>Yhteisvaikutusmekanismi</i>]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
[<i>CYP2C9-substraatteja</i>]	plasmassa ja aiheuttaa hypoglykemiaa.	pienentämistä on harkittava.
Vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) [<i>CYP3A4-substraatteja</i>]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa vinka- alkaloidien pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta.	Vinka-alkaloidien annoksen pienentämistä on harkittava.
Muut HIV-proteasasin estäjät (esim. sakinaviiri, amprenaviiri ja nelfinaviiri)* [<i>CYP3A4-substraatteja ja -estäjiä</i>]	Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että vorikonatsoli voi estää HIV-proteasasin estäjien metaboliaa ja HIV-proteasasin estäjät 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)* [<i>CYP3A4-substraatteja, -estäjiä tai CYP450-induktoreja</i>]	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 efavirensin 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) [<i>epäspesifinen CYP450-estäjä, suurentaa mahalaukun pH:ta</i>]	Vorikonatsoli C_{max} ↑ 18 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 23 %	Ei annoksen muuttamista
Digoksiini (0,25 mg kerran vuorokaudessa) [<i>P-glykoproteiinin substraatti</i>]	Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Indinaviiri (800 mg kolmesti vuorokaudessa) [<i>CYP3A4-estäjä ja -substraatti</i>]	Indinaviiri C_{max} ↔ Indinaviiri AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ↔ Vorikonatsoli AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Makrolidiantibiootit Erytromysiini (1 g kahdesti vuorokaudessa) [<i>CYP3A4-estäjä</i>] Atsitromysiini (500 mg kerran vuorokaudessa)	Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsolin vaikutusta erytromysiiniin tai atsitromysiiniin ei tunneta.	Ei annoksen muuttamista
Mykofenolihappo (1 g:n kerta-annos) [<i>UDP-glukuronyyli-transferraasisubstraatti</i>]	Mykofenolihappo C_{max} ↔ Mykofenolihappo AUC_t ↔	Ei annoksen muuttamista
Prednisoloni (60 mg:n kerta-	Prednisoloni C_{max} ↑ 11 %	Ei annoksen muuttamista

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
annos) [CYP3A4-substraatti]	Prednisoloni AUC _{0-∞} ↑ 34 %	
Ranitidiini (150 mg kahdesti vuorokaudessa) [suurentaa mahalaukun pH:ta]	Vorikonatsoli C _{max} ja AUCτ ↔	Ei annoksen muuttamista

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vorikonatsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavana riittävästi tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia haittoja ei tunneta.

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä aina tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Voriconazole Hikmalla 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 2000 koehenkilöä (mukaan lukien 1603 aikuispotilasta hoitotutkimuksissa ja lisäksi 270 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, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, 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	pseudomembra- noottinen 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 intravaskulaari- nen koagulaatio	
Immuuni- järjestelmä			yliherkkyys	anafylaksiaa muistuttava reaktio	
Umpieritys			lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta	kilpirauhasen liikatoiminta	
Aineenvaihdun- ta ja ravitseminen	ääreisturvotus	hypoglykemia, hypokalemia, hyponatremia			
Psyykkiset häiriöt		masennus, aistiharhat, ahdistuneisuus, unettomuus, agitaatio, sekavuustila			
Hermosto	päänsärky	kouristukset, pyörtyminen, vapina, lisääntynyt	aivoedeema, enkefalopatia ⁴ , extrapyramidaa- liset oireet ⁵ ,	hepaattinen enkefalopatia, Guillain-Barrén oireyhtymä,	

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)
		lihasjänteys ³ , tuntoharhat, uneliaisuus, heitehuimaus	perifeerinen neuropatia, ataksia, hypestesia, dysgeusia	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, nodaalirythmi	
Verisuonisto		matala verenpaine, laskimotulehdus	tromboflebiitti, lymfangiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengitys- vaikeudet ⁹	äkillinen hengitys- vajausoire- yhtymä (ARDS), keuhkoedeema			
Ruoansulatus- elimistö	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	huulitulehdus, ruoansulatus- häiriöt, ummetus, gingiviitti	vatsakalvo- tulehdus, haimatulehdus, kielen turvotus, pohjukaissuoli- tulehdus, gastroenteriitti, kielitulehdus		

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)
Maksa ja sappi	epänormaali maksan toimintakoe	keltaisuus, kolestaattinen keltaisuus, maksatulehdus ¹⁰	maksan vajaatoiminta, hepatomegalia, sappirakkotulehdus, sappikivitauti		
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma	eksfoliatiivinen dermatiitti, hiustenlähtö, makulopapulaarinen ihottuma, kutina, eryteema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, fototoksinen reaktio, purppura, nokkosihottuma, allerginen dermatiitti, papulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, ekseema	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), angioedeema, aktiivinen keratoosi*, pseudoporfyria, erythema multiforme, psoriaasi, toistopunoittuma	kutaaninen lupus erythematosus*, pisamat*, pigmenttiläiskät*
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu	niveltulehdus		luukalvon tulehdus*
Munuaiset ja virtsatie		akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria	munuaistiehyiden kuolio, proteinuria, munuaistulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume	rintakipu, kasvojen turvotus ¹¹ , voimattomuus, vilunväristykset	infuusiokohdan reaktio, influenssan kaltaiset oireet		
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 jäykkyden 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 räsitusahdistuksen.

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 elektoretinogrammin (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 harvinainen), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (harvinainen) lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) (harvinainen) ja erythema multiforme (harvinainen) (ks. kohta 4.4).

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

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

Maksan toimintakokeet

Vorikonatsolin yhdistetyissä hoito- ja profylaksiakäyttöä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa transaminaasien nousun (> 3 x normaaliarvon yläraja; tähän ei välttämättä sisältynyt haittatapahtumaa) ilmaantuvuus oli vorikonatsolia saaneilla aikuisilla koehenkilöillä 18,0 % (319/1768) ja pediatriassa koehenkilöillä 25,8 % (73/283). Maksan toimintakoeepoikkeavuudet 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).

Infusointiin liittyvät reaktiot

Laskimoon annettavan vorikonatsolin infusoinnin aikana on terveillä yksilöillä ilmennyt anafylaktistyyppisiä reaktioita mukaan lukien punastelu, kuume, hikoilu, takykardia, puristuksen tunne rinnassa, hengenahdistus, pyörrytys, pahoinvointi, kutina ja ihottuma. Oireet ilmaantuivat välittömästi infuusion aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Profylaksia

Avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin vorikonatsolia ja itrakonatsolia primaarisena profylaksina aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla, joilla ei ollut osoitettua tai todennäköistä invasiivista sieni-infektiota (IFI), pysyvä vorikonatsolihoiton 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 %).

Pediatriset potilaat

Vorikonatsolin turvallisuutta on tutkittu 288 lapsipotilaalla, joista 169 oli 2- < 12-vuotiaita ja 119 oli 12- < 18-vuotiaita. Potilaat saivat vorikonatsolia profylaktisesti (n=183) ja hoitokäytössä (n=105). 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 valoherkkyysoireet (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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia 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.

Vorikonatsolin puhdistuma on 121 ml/min hemodialyysissä. Siklodekstriinin puhdistuma on 55 ml/min hemodialyysissä. Yliannostustapauksessa hemodialyysi voi edistää vorikonatsolin ja siklodekstriinin poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutustapa

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

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

Kymmenessä hoitotutkimuksessa yksittäisten koehenkilöiden plasmapitoisuuksien mediaani oli 2425 ng/ml (kvartiilivälin pituus (IQR) oli 1193–4380 ng/ml) ja maksimiplasmapitoisuuden mediaani 3742 ng/ml (kvartiilivälin pituus oli 2027–6302 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 toimintakoepoikkeavuuksien 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. glabrata* 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. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporon* spp., myös *T. beigelii* -infektiot.

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 vorikonatsolin pienimmät kasvua 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-arvo

Candida-lajit	MIC-raja-arvot (mg/l)	
	≤ S (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	
<i>Muut Candida spp.</i> 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. Tämä alentunut vaste ei kuitenkaan korreloitunut suurentuneisiin MIC-arvoihin.

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 määritellä 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 %:iin. 84 päivän

eloonjäämistodennäköisyys oli vorikonatsolin suhteen tilastollisesti merkitsevästi 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 hättäväsairauksien vuoksi.

Tämä tutkimus vahvisti tulokset aiemmasta, prospektiivisesti suunnitellusta tutkimuksesta, jossa saatiin hyvä hoitotulos potilailla, joilla oli huono ennuste mm. käänteishyljintäsairauden 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

Avoim 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 syvästä kudoksesta 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.

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

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 tehoi 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 infektioissa 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 aiheuttajapatoogeneja; kahdella heistä saatiin hyvä hoitotulos.

Aikaisemmat antimykoottihoidot eivät olleet tehonneet suurimmalle osalle potilaista, joiden yllä mainittuja harvinaisia infektioita 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-infektioita (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. Modifioidun 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 päätepisteet näkyvät alla olevassa taulukossa:

Tutkimuksen päätepisteet	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 päätepiste

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

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

AML

Tutkimuksen pääteipisteet	Vorikonatsoli (n=98)	Itrakonatsoli (n=109)	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – Päivä 180	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 pääteipiste

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

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

Myeloablatiiviset hoito-ohjelmat

Tutkimuksen pääteipisteet	Vorikonatsoli (n=125)	Itrakonatsoli (n=143)	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – Päivä 180	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 pääteipiste

** 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 pääteipiste 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.

Pediatriiset 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 vaste prosentti 6 viikon kohdalla oli kaikkiaan 64,3 % (9/14). Yleinen vaste prosentti oli 40 % (2/5) 2–<12-vuotiailla potilailla ja 77,8 % (7/9) 12–<18-vuotiailla potilailla. ICC-potilailla yleinen vaste prosentti oli hoidon päättyessä 85,7 % (6/7) ja EC-potilailla yleinen vaste prosentti oli hoidon päättyessä 70 % (7/10). Kaikkiaan vaste prosentti (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 QTc-aikaan. QTc:n keskimääräinen pidentyminen plasebosovitetusta lähtötasosta oli 800, 1200 ja 1600 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 QTc ei pidentynyt ≥ 60 millisekuntia lähtötasosta. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc 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:aan kahdesti vuorokaudessa suurentaisi altistuksen keskimäärin (AUC_T) 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_T 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_T) 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 (\geq 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 vastaavasti 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

Laskimoon annettavan lääkemuodon apuaineen, siklodekstriinin, kumuloitumista havaittiin kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniinipitoisuus > 2,5 mg/dl) sairastavilla potilailla (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 AUC_τ 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) (katso 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. Turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat konventionaaliset tutkimukset eivät viittaa erityiseen vaaraan 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.

Prekliiniset tiedot valmisteen apuaineesta siklodekstriinistä viittaavat siihen, että toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa tärkeimmät vaikutukset olivat virtsateiden epiteelin vakuolisoituminen ja makrofagien aktivoituminen maksassa ja keuhkoissa. Koska GPMT (Guinea pig maximisation test) -tulos oli positiivinen, tulisi lääkkeen määrääjien olla tietoisia laskimoon annettavan lääkemuodon mahdollisesti allergiaa aiheuttavasta ominaisuudesta. Tavanomaiset genotoksisuus- ja

lisääntymistutkimukset apuaine siklodekstriinillä eivät osoittaneet vaaraa ihmiselle. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty siklodekstriinillä. Siklodekstriinissä olevan epäpuhtauden on osoitettu olevan alkyloiva, mutageeninen aine, ja sen karsinogeenisuudesta jyrsijöille on osoitusta. Tätä epäpuhtautta tulisi pitää potentiaalisesti karsinogeenisenä myös ihmisille. Edellä mainitun johdosta laskimoon annettavan hoidon ei tulisi kestää kauemmin kuin 6 kuukautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sulfobutyylieetteribeetasiklodekstriinatrium (SBECD)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Voriconazole Hikmaa ei saa antaa samaan laskimolinjaan eikä kanyyliin, jolla annetaan samanaikaisesti muita laskimonsisäisiä tuotteita. Kun Voriconazole Hikma -infuusio on päättynyt, linjaa voidaan käyttää muiden laskimonsisäisten tuotteiden antoon.

Verivalmisteet ja elektrolyyttikonsentraattien lyhytkestoinen infuusio:

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia, on korjattava ennen vorikonatsolihoitoa aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Voriconazole Hikmaa ei saa antaa samanaikaisesti verivalmisteiden eikä elektrolyyttikonsentraattien lyhytkestoisesta infuusion kanssa edes erillisiä laskimolinjoja pitkin.

Täydellinen parenteraalinen ravitsemus:

Täydellistä parenteraalista ravitsemusta *ei* tarvitse keskeyttää Voriconazole Hikman annon ajaksi, mutta tällaiset ravintovalmisteet on annettava erillistä laskimolinjaa pitkin. Jos potilaalle infusoidaan parenteraalista ravintoa moniluumenkatettrin kautta, on täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen käytettävä valmiste annettava eri portin kautta kuin Voriconazole Hikma. Voriconazole Hikmaa ei saa laimentaa 4,2-prosenttisella natriumbikarbonaatti-infusionesteellä. Yhteensopivuudesta muilla pitoisuuksilla ei ole tietoa.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto-aika

2 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytön aikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 36 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Laimentamisen jälkeen:

Laimennetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 36 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja tämän jälkeen 3 tuntia huoneenlämmössä.

Mikrobiologisesta syystä käyttöön valmistettu konsentraatti on käytettävä heti. Mikäli käyttöön valmistettua konsentraattia ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa (jääkaapissa), ellei valmistus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

30 ml:n kirkas tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu klooributyylikumitulpalla ja sinetöity irti napsautettavalla alumiinisinetillä, jonka päällä on punainen mattapintainen muovikiekkko. Pakkauskoot 1 tai 5 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Infuusiokuiva-aine valmistetaan käyttöön lisäämällä 19 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä, jolloin saadaan ruiskuun vedettävissä oleva 20 ml:n määrä kirkasta 10 mg/ml vorikonatsolia sisältävää konsentraattia. On suositeltavaa käyttää tavallista 20 ml:n (ei automaattista) injektioruiskua, jotta steriilin injektionesteisiin käytettävän veden tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen tarkka määrä (19,0 ml) taataan.

Kun valmiste saatetaan käyttökuntoon 19 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta, saadaan kirkas liuos.

Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten, ja käyttämätön liuos tulee hävittää. Vain kirikkaat, partikkelittomat liokset tulee käyttää.

Tarvittava määrä käyttöön valmistettua konsentraattia lisätään suositeltuun yhteensopivaan infuusionesteeseen (alla), jolloin saadaan lopullinen liuos, jossa on 0,5–5 mg/ml vorikonatsolia.

Tarvittavat määrät Voriconazole Hikma -konsentraattia 10 mg/ml

Ruumiinpaino (kg)	Tarvittava Voriconazole Hikma -konsentraatin (10 mg/ml) määrä:				
	3 mg/kg annos (injektiopulloja)	4 mg/kg annos (injektiopulloja)	6 mg/kg annos (injektiopulloja)	8 mg/kg annos (injektiopulloja)	9 mg/kg annos (injektiopulloja)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-

80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Käyttöön valmistettu liuos voidaan laimentaa seuraavilla infuusionesteillä:

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste
Yhdistetty natriumlaktaatti-infuusioneste
5 % glukoosi- ja Ringerin laktaatti-infuusioneste
5 % glukoosi- ja 0,45 % natriumkloridi-infuusioneste
5 % glukoosi-infuusioneste
5 % glukoosi- ja 20 mekv kaliumkloridi-infuusioneste
0,45 % natriumkloridi-infuusioneste
5 % glukoosi- ja 0,9 % natriumkloridi-infuusioneste

Vorikonatsolin ja muiden kuin yllämainittujen ja kohdassa 6.2 kuvattujen infuusionesteiden yhteensopivuudesta ei ole tietoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1004/001 (1 injektiopullon pakkaus)
EU/1/15/1004/002 (5 injektiopullon pakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: { 27 toukokuu 2015 }

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)

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Iso-Britannia

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Alankomaat

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet 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 sovitujen 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**
- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu esite, jossa on valotoksisuutta, levyepiteelikarsinoomaa ja maksatoksisuutta koskevia kysymyksiä ja vastauksia - antaa terveydenhuollon ammattilaisille tietoa vorikonatsolin käyttöön liittyvästä valotoksisuuden, ihon levyepiteelikarsinooman ja maksatoksisuuden riskeistä

- sisältää terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut voimassa olevat suositukset näiden riskien seurannasta ja vähentämisestä
- kehottaa terveydenhuollon ammattilaisia käyttämään terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistaa ja potilaskortteja sekä sisältää tiedot siitä, miten potilaskortteja on saatavissa lisää.

- Valotoksisuutta, levyepiteelikarsinoomaa ja maksatoksisuutta koskeva tarkistuslista terveydenhuollon ammattilaisille
 - muistuttaa terveydenhuollon ammattilaisia vorikonatsolin käytössä raportoidusta valotoksisuudesta, ihon levyepiteelikarsinoomasta ja maksatoksisuudesta
 - sisältää terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetut voimassa olevat suositukset näiden riskien seurannasta ja vähentämisestä
 - muistuttaa terveydenhuollon ammattilaisia siitä, että valotoksisuuden/ihon levyepiteelikarsinooman ja maksatoksisuuden riskistä pitää kertoa potilaalle/potilaan hoitajalle sekä mitä pitää tarkkailla ja miten sekä milloin pitää hakeutua viipymättä hoitoon
 - muistuttaa terveydenhuollon ammattilaisia, että potilaalle pitää antaa potilaskortti.

- Valotoksisuutta ja ihon levyepiteelikarsinoomaa koskeva potilaskortti
 - muistuttaa potilasta valotoksisuuden ja ihon levyepiteelikarsinooman riskistä
 - muistuttaa potilasta, milloin ja miten valotoksisuuden ja ihosyövän oleellisista oireista ja löydöksistä pitää kertoa lääkärille
 - muistuttaa potilasta toimenpiteistä ihoreaktioiden ja ihon levyepiteelikarsinooman riskin minimoimiseksi (suoralle auringonvalolle altistumisen välttäminen, auringonsuojavoiteen ja suojaavan vaatetuksen käyttäminen) ja terveydenhuollon ammattilaiselle ilmoittamisesta, jos ihossa havaitaan näihin liittyviä muutoksia.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1 (tai 5) injektiopullon ulkopakkaus sekä blue box –tekstit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Hikma 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
vorikonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 200 mg vorikonatsolia.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml sisältää 10 mg vorikonatsolia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaine: sulfobutyylieetteribeetasiklodekstriinatrium. Katso pakkausselosteesta lisätietoja

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo
5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Saata käyttövalmiiksi ja laimenna ennen käyttöä.
Vain laskimoon.
Kertakäyttöinen injektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Voriconazole Hikma 200 mg infuusiokuiva-aine
vorikonatsoli
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Saata käyttökuntoon ja laimenna ennen käyttöä – ks. pakkausseloste.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Voriconazole Hikma 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten 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. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Voriconazole Hikma on ja mihin sitä käytetään

Voriconazole Hikma sisältää vaikuttavana aineena vorikonatsolia. Voriconazole Hikma 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 (tietyn tyyppinen sieni-infektio, jonka aiheuttaja on *Aspergillus* sp.)
- kandidemia (toisentyypinen sieni-infektio, jonka aiheuttaja on *Candida* sp.) ei-neutropeenisilla potilailla (potilaat, joiden valkosolun määrä ei ole epänormaalin matala)
- vakavat, invasiiviset *Candida* sp. -infektiot, jos sieni on vastustuskykyinen flukonatsolille (toiselle sienilääkkeelle)
- vakavat sieni-infektiot, joiden aiheuttaja on *Scedosporium* sp. tai *Fusarium* sp. (kaksi eri sienilajia).

Voriconazole Hikma 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 Hikmaa

Älä ota Voriconazole Hikmaa

- jos olet allerginen valmisteen vaikuttavalle aineelle vorikonatsolille tai sulfobutyylietteribeetasiklodekstriinatriumille (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 Voriconazole Hikma -hoidon 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 epilepsia-kohtausten hoitoon käytettävä lääke)
- Torajyvääkaloidit (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 Hikmaa, jos

- olet saanut allergisen reaktion muista atsolilääkkeistä.
- sinulla on tai on ollut maksasairauksia. Lääkärisi saattaa määrätä sinulle silloin tavallista pienemmän annoksen Voriconazole Hikmaa. Lääkärisi tulee myös tarkkailla maksasi toimintaa verikokein Voriconazole Hikma -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 Hikma -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 Hikman pitkäaikainen käyttö voi johtaa ihosyövän kehittymiseen.

Lääkärisi tulee tutkia maksa- ja munuaistoimintaasi verikokein.

Lapset ja nuoret

Voriconazole Hikmaa ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Voriconazole Hikma

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

Jotkut lääkkeet saattavat muuttaa Voriconazole Hikman vaikutusta tai Voriconazole Hikma voi muuttaa niiden vaikutusta, jos niitä otetaan samanaikaisesti.

Kerro lääkärillesi, jos saat seuraavaa lääkettä, koska tällöin samanaikaista Voriconazole Hikma -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 Hikma -hoitoa tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää, ja vorikonatsoliannosta on ehkä muutettava:

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

Kerro lääkärillesi, jos otat jotain seuraavista lääkkeistä, koska annoksen muuttamista tai seuranta voidaan tarvittaessa jotta voidaan tarkistaa, että lääkkeillä ja/tai Voriconazole Hikmalla 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 Hikmaa 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. efavirensi, delavirdiini, nevirapiini) (HIV-lääkkeitä) (joitakin efavirensiannoksia EI voi ottaa samaan aikaan Voriconazole Hikman 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

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

Voriconazole Hikmaa 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 Hikma -hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voriconazole Hikma 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 Hikma sisältää natriumia

Jokainen Voriconazole Hikma -injektiopullo sisältää 217,6 mg natriumia. Tämä on otettava huomioon, jos sinun on noudatettava tiukkaa vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten Voriconazole Hikmaa käytetään

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

Lääkärisi määrää sinulle annoksen painosi ja infektion tyyppin mukaan.

Lääkärisi saattaa muuttaa annostasi tilasi mukaan.

Aikuisten suositusannos (mukaan lukien iäkkäät potilaat) on seuraava:

	Laskimoon
Annos ensimmäisten 24 tunnin aikana (Kyllästysannos)	6 mg/kg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin aikana
Annos ensimmäisten 24 tunnin jälkeen (Ylläpitoannos)	4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa

Hoitovasteen mukaan lääkärisi voi pienentää annoksen 3 mg:aan/kg kahdesti vuorokaudessa.

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

Käyttö lapsille ja nuorille

Lasten ja nuorten suositusannos on seuraava:

	Laskimoon	
	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)	9 mg/kg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin aikana	6 mg/kg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin aikana
Annos ensimmäisten 24 tunnin jälkeen (Ylläpitoannos)	8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa	4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa

Hoitovasteen mukaan lääkärisi voi joko suurentaa tai pienentää vuorokausiannosta.

Sairaalasi farmaseutti tai hoitaja liuottaa ja laimentaa Voriconazole Hikma -infuusiokuiva-aineen, liuosta varten, oikean vahvuiseksi. (Lisätietoja saa tämän pakkausselosteen lopusta).

Liuos annetaan sinulle laskimonsisäisenä infuusiona (tiputuksena laskimoon) enimmäisnopeudella 3 mg/kg tunnissa 1–3 tunnin kuluessa.

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

Jos Voriconazole Hikma -annos unohtuu

Koska sinulle annetaan tätä lääkettä hoitohenkilökunnan tarkassa valvonnassa, on epätodennäköistä, että annos unohtuu. Kerro kuitenkin lääkärillesi tai apteekkiin, jos epäilet annoksen unohtuneen.

Voriconazole Hikma -hoidon lopettamisen vaikutukset

Voriconazole Hikma -hoito jatkuu niin kauan kuin lääkärisi määrää. Voriconazole Hikma -infuusiolla annettavan hoidon tulisi kuitenkin kestää enintään 6 kuukautta.

Pitkiä hoitajaksoja saatetaan tarvita ehkäisemään infektion uudelleen puhkeaminen potilailla, joilla on heikentynyt immunitaetti, tai niillä, joilla on vaikea infektiio. Laskimonsisäinen infuusio voidaan vaihtaa tablettilääkitykseen, kun olosi paranee.

Kun lääkärisi lopettaa Voriconazole Hikma -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 Hikman käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin

- ihottuma
- keltaisuus, muutokset maksan toimintaa mittaavissa verikokeissa
- haimatulehdus, joka saattaa ilmetä voimakkaana vatsakipuna.

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, valonvälähdyksen näkeminen, näköaura, näöntarkkuuden heikkeneminen, näköaistimuksen kirkkaus, osan puuttuminen tavanomaisesta näkökentästä, pisteet näkökentässä)
- kuume
- ihottuma
- pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- päänsärky
- raajojen turvotus
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet
- kohonneet maksaentsyymiarvot.

Yleiset: voi ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- poskiontelotulehdus, ientulehdus, vilunväristykset, voimattomuus
- tietäntyyppisten punasolujen (joskus immuunijärjestelmään liittyvä) ja/tai valkosolujen (joskus kuumeen yhteydessä) määrän vähäinen tai vaikea pieneneminen, veren hyytymiseen osallistuvien verihiutaleiden määrän pieneneminen
-
- verensokerin lasku, veren kaliumarvon pieneneminen, veren natriumarvon pieneneminen
- ahdistuneisuus, masennus, sekavuus, kiihtyneisyys, kyvyttömyys nukkua, hallusinaatioit
- kouristukset, vapinat tai kontrolloimattomat lihasten liikkeet, kihelmöinti tai epänormaalit tuntemukset iholla, lihasjänteyden 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 ihon vakaviin rakkuloihin 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 vatsan elimiä 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 yhteistoimintavaikeus
- 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
- kuulo vaikeudet, korvien soiminen, huimaus
- tiettyjen sisäelinten tulehdus- haima ja pohjukaissuoli, kielen turvotus ja tulehdus
- maksanlaajentuma, maksan vajaatoiminta, sappirakkosairaus, sappikivitäuti
- niveltulehdus, ihonalaisten laskimoiden tulehdus (johon voi liittyä verihyytymän muodostuminen)
- munuaistulehdus, valkuaista virtsassa, munuaisvaurio
- erittäin nopea sydämen syke 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
- aivot toiminnan 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- tai 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 autoimmunisairaudesta, jonka nimi on ihon lupus erythematosus.

Voriconazole Hikman infusoinnin aikana on joissakin melko harvinaisissa tapauksissa ilmennyt reaktioita (mukaan lukien ihon punoitus ja kuumotus, kuume, hikoilu, sydämen tiheälyöntisyys ja hengenahdistus). Lääkärisi saattaa lopettaa Voriconazole Hikman infusoinnin, jos tällaista tapahtuu.

Koska Voriconazole Hikman tiedetään vaikuttavan maksaan ja munuaisiin, 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 Hikma -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 häiritsevää tai ei häviä hoidon kuluessa, ota yhteys lääkäriisi

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. 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 Hikman säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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 Hikma sisältää

- Vaikuttava aine on vorikonatsoli. Yksi injektiopullo sisältää 200 mg vorikonatsolia, mikä vastaa 10 mg/ml liuosta, kun sairaalasi farmaseutti tai hoitaja saattaa valmisteeseen käyttövalmiiksi ohjeen mukaan.
- Apuaine on sulfobutyylieetteribeetasiklodekstriinatrium.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Voriconazole Hikma on valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kakku.

Voriconazole Hikma infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, on 1 tai 5 lasista injektiopulloa sisältävinä pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Hospira UK Limited
Queensway, Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT / BE / DE / NL

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

IT

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

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

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

UK

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

FR

Laboratoires Delbert
Tel.: +331 46 99 68 20

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

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

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Valmiiksi saattaminen ja laimentaminen

Voriconazole Hikma -infuusiokuiva-aine, liuosta varten, valmistetaan käyttöön lisäämällä siihen ensin 19 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä, jolloin saadaan ruiskuun vedettävissä oleva 20 ml:n määrä kirkasta 10 mg/ml vorikonatsolia sisältävää konsentraattia.

Jotta voitaisiin varmistaa injektionesteisiin käytettävän veden tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionesteen mahdollisimman tarkka määrä (19,0 ml), suositellaan käytettäväksi tavallista 20 ml:n ruiskua (ei automaattista).

Kun valmiste saatetaan käyttökuntoon 19 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuosta, saadaan kirkas liuos.

Tarvittava määrä valmiiksi saatettua konsentraattia lisätään tämän jälkeen suositeltuun, yhteensopivaan infuusionesteeseen (alla oleva luettelo), jotta saadaan lopullinen, 0,5–5 mg/ml vorikonatsolia sisältävä Voriconazole Hikma -liuos.

Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten, ja käyttämätön liuos tulee hävittää ja vain kirkkaat, partikkelittomat liuokset tulee käyttää.

Ei bolusinjektiona.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tarvittavat määrät Voriconazole Hikma -konsentraattia 10 mg/ml

Ruumiinpaino (kg)	Tarvittava Voriconazole Hikma -konsentraatin (10 mg/ml) määrä:				
	3 mg/kg annos (injektiopulloja)	4 mg/kg annos (injektiopulloja)	6 mg/kg annos (injektiopulloja)	8 mg/kg annos (injektiopulloja)	9 mg/kg annos (injektiopulloja)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-

95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Voriconazole Hikma on kerta-annos säilöntäaineetonta steriiliä kylmäkuivattua jauhetta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytön aikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 36 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Laimentamisen jälkeen:

Laimennetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 36 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja tämän jälkeen 3 tuntia huoneenlämmössä.

Mikrobiologisista syistä liuos on käytettävä heti käyttöön valmistamisen jälkeen. Mikäli käyttöön valmistettua liuosta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa (jääkaapissa), ellei valmistus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Yhteensopivat infuusionesteet:

Käyttöön valmistettu liuos voidaan laimentaa seuraavilla infuusionesteillä:

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste

Yhdistetty natriumlaktaatti-infuusioneste

5 % glukoosi- ja Ringerin laktaatti-infuusioneste

5 % glukoosi- ja 0,45 % natriumkloridi-infuusioneste

5 % glukoosi-infuusioneste

5 % glukoosi- ja 20 mekv kaliumkloridi-infuusioneste

0,45 % natriumkloridi-infuusioneste

5 % glukoosi- ja 0,9 % natriumkloridi-infuusioneste

Voriconazole Hikman ja muiden kuin yllä mainittujen (ja kohdassa ”Yhteensopimattomuudet”) kuvattujen infuusionesteiden yhteensopivuudesta ei ole tietoa.

Yhteensopimattomuudet:

Voriconazole Hikmaa ei saa infusoida yhtä aikaa samaan laskimolinjaan tai kanyyliin muiden lääkeinfusioiden kanssa, mukaan lukien parenteraaliset ravintovalmisteet (esim. Aminofusin 10 % Plus).

Verivalmisteita ei saa infusoida samanaikaisesti Voriconazole Hikman kanssa.

Täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen tarkoitettuja valmisteita voi infusoida samanaikaisesti Voriconazole Hikman kanssa, mutta ei saman laskimolinjan tai kanyylin kautta.

Voriconazole Hikmaa ei saa laimentaa 4,2-prosenttisellä natriumbikarbonaatti-infuusionesteellä.