

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Voriconazole Hikma 200 mg innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af voríkónazóli.

Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg af voríkónazóli. Eftir að lyfið hefur verið blandað er þörf á frekari þynningu fyrir gjöf.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 217,6 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn (innrennslisstofn).

Hvít eða beinhvít frostþurrkað efni.

pH blandaðrar lausnar er 4,0 til 7,0.

Osmólalstyrkur (osmolality): 500± 50 mOsm/kg

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Voríkónazól er breiðvirkt tríazól sveppalyf og eru ábendingar þess handa fullorðnum og börnum 2 ára og eldri eftirfarandi:

- Meðferð á ífarandi aspergillosis.
- Meðferð á candidasýkingum í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með hlutleysiskyrningafæð.
- Meðferð á alvarlegum ífarandi candidasýkingum (þar á meðal *C. krusei*) sem eru flúkónazólónæmar.
- Meðferð á alvarlegum sveppasýkingum af völdum *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

Voriconazole Hikma ætti fyrst og fremst að nota hjá sjúklingum með versnandi og hugsanlega banvæna sýkingu.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem fengið hafa ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fylgjast á með hvort truflun verði á saltajafnvægi svo sem blóðkalíumlækkun, blóðmagnesíumlækkun og blóðkalsíumlækkun og leiðréttu ef nauðsyn krefur áður en meðferðin með voríkónazóli hefst og meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4).

Mælt er með því að voríkonazól sé gefið á innrennslis hraða sem ekki fer yfir 3 mg/kg á klukkustund á 1-3 klukkustundum.

Meðferð

Fullorðnir

Voriconazole Hikma 200 mg innrennslisstofn, lausn, er eingöngu til notkunar í bláæð. Voríkonazól til inntöku er fáanlegt frá öðrum framleiðendum.

Hefja á meðferð með gjöf ákveðinna hleðsluskammta, annað hvort með gjöf voríkonazóls í bláæð eða til inntöku, til að ná á fyrsta degi sem næst stöðugri blóðþéttni. Á grundvelli þess hve gott aðgengið er eftir inntöku (96%, sjá kafla 5.2) má skipta á gjöf í bláæð og gjöf til inntöku eftir klínísku ástandi.

Ítarlegar upplýsingar um ráðlagðar skammtastærðir eru í eftirfarandi töflu:

	Gjöf í bláæð	Til inntöku*	
		Sjúklingar 40 kg eða þyngrí**	Sjúklingar léttari en 40 kg**
Hleðsluskammtur (fyrstu 24 klst.)	6 mg/kg á 12 klst. fresti	400 mg á 12 klst. fresti	200 mg á 12 klst. fresti
Viðhaldsskammtur (eftir fyrstu 24 klst.)	4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring.	200 mg tvisvar sinnum á sólarhring.	100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

* Voríkonazól til inntöku er fáanlegt frá öðrum framleiðendum.

** Á einnig við um sjúklinga 15 ára og eldri

Lengd meðferðar

Meðferðin skal vara í eins stuttan tíma og mögulegt er, háð klínísku ástandi sjúklings og svörun við sveppalyfinu. Langtímaútsetning fyrir voríkonazóli, lengri en 180 dagar (6 mánuðir), krefst þess að sambandið milli ávinnings og áhættu sé metið með nákvæmum hætti (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtaáðlögun (fullorðnir)

Ef sjúklingur þolir ekki meðferð í bláæð með 4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring skal minnka skammt í 3 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef svörun sjúklings við meðferð er ófullnægjandi má auka viðhaldsskammtinn í 300 mg tvisvar á sólarhring til inntöku. Auka má skammt til inntöku í 150 mg tvisvar á sólarhring hjá sjúklingum sem vege minna en 40 kg.

Ef sjúklingar þola ekki hækkaða skammta skal minnka skammt til inntöku um 50 mg í senn þangað til viðhaldsskammturinn er 200 mg tvisvar á sólarhring (eða 100 mg tvisvar á sólarhring fyrir sjúklinga sem vege minna en 40 kg).

Ef um er að ræða fyrirbyggjandi notkun skal leita upplýsinga svo sem hér segir

Börn (2 til <12 ára) og yngri unglíngar með lága líkamsþyngd (12 til 14 ára og <50 kg)

Voríkonazól skammtar eiga að vera þeir sömu og fyrir börn þar sem umbrot hjá þessum yngri unglíngum getur verið líkara og hjá börnum en fullorðnum.

Mælt er með eftirfarandi skömmtum:

	Gjöf í bláæð	Til inntöku*
Hleðsluskammtur (fyrstu 24 klst.)	9 mg/kg á 12 klst. fresti	Ekki ráðlagt

Viðhaldsskammtur (eftir fyrstu 24 klst.)	8 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	9 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring (hámarksskammtur er 350 mg tvisvar sinnum á sólarhring)
---	-------------------------------------	---

* Vórikónazól til inntöku er fáanlegt frá öðrum framleiðendum.

Athugið: Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 112 ónæmisbældum börnum á aldrinum 2 til <12 ára og 26 ónæmisbældum unglungum á aldrinum 12 til <17 ára.

Ráðlagt er að hefja meðferð með því að gefa lyfið í bláæð og ekki ætti að íhuga að gefa lyfið til inntöku fyrir en marktækur klínískur bati hefur sést. Athugið að 8 mg/kg skammtur í bláæð veldur u.þ.b. tvöfaldrí útsetningu vórikónazóls miðað við 9 mg/kg skammt til inntöku.

Aðrir unglingar (12 til 14 ára og ≥ 50 kg; 15 til 17 ára óháð líkamsþyngd)

Skammtar af vórikónazóli eiga að vera eins og fyrir fullorðna.

Skammtaáðlögun (börn [2 til <12 ára] og yngri unglingar með litla líkamsþyngd [12 til 14 ára <50 kg])

Ef svörin sjúklings við meðferð er ófullnægjandi má auka skammtinn í bláæð í 1 mg/kg þrepum. Ef sjúklingur þolir ekki meðferðina á að minnka skammtinn í bláæð í 1 mg/kg þrepum.

Notkun hjá börnum á aldrinum 2 til <12 ára með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Fyrirbyggjandi meðferð hjá fullorðnum og börnum

Hefja skal fyrirbyggjandi meðferð á deginum sem ígræðslan er framkvæmd og gefa má lyfið í allt að 100 daga. Fyrirbyggjandi meðferð skal vara í eins stuttan tíma og mögulegt er með hliðsjón af hættunni á því að ífarandi sveppasýking komi fram eins og skilgreint er með daufkyrningafæð eða ónæmisbælingu. Aðeins má halda meðferð áfram í allt að 180 daga eftir ígræðslu ef um er að ræða framhald á ónæmisbælingu eða hýsilssótt (e. graft versus host disease) (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun fyrir fyrirbyggjandi meðferð er sú sama og fyrir meðferð í viðkomandi aldursþópum. Sjá meðferðartöflurnar hér að framan.

Lengd fyrirbyggjandi meðferðar

Öryggi og verkun vórikónazóls við notkun lengur en í 180 daga hefur ekki verið rannsakað í klínískum rannsóknum á fullnægjandi hátt.

Notkun vórikónazóls í fyrirbyggjandi meðferð sem varir lengur en 180 daga (6 mánuði) krefst þess að sambandið milli ávinnings og áhættu sé metið með nákvæmum hætti (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Eftirfarandi leiðbeiningar eiga bæði við um meðferð og fyrirbyggjandi meðferð

Skammtaáðlögun

Ekki er mælt með skammtaáðlögun við fyrirbyggjandi meðferð þegar verkun er ekki fullnægjandi eða meðferðartengdar aukaverkanir hafa komið fram. Ef um aukaverkanir í tengslum við meðferðina er að ræða skal íhuga að hætta notkun vórikónazóls og nota önnur sveppalyf (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Skammtaáðlaganir þegar lyfið er gefið samhliða öðrum lyfjum

Gefa má rífabútín eða fenýtóín samhliða vórikónazóli ef viðhaldsskammtur vórikónazóls er aukinn í 5 mg/kg í bláæð tvisvar sinnum á sólarhring, sjá kafla 4.4 og 4.5.

Gefa má efavírenz samhliða vórikónazóli ef viðhaldsskammtur vórikónazóls er aukinn í 400 mg á 12 klukkustunda fresti og skammtur efavírenz er minnkaður um 50%, þ.e. í 300 mg einu sinni á sólarhring. Þegar meðferð með vórikónazóli er hætt skal aftur gefa upphaflegan skammt af efavírenzi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <50 ml/mín), getur hjálparefni innrennslislyfsins SBECD safnast upp. Þessir sjúklingar ættu að fá vórikónazól til inntöku, nema kostir þess að nota innrennslislyfið séu meiri en áhættan. Fylgjast þarf með kreatínínþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum. Verði aukning, skal íhuga að breyta í vórikónazól til inntöku (sjá kafla 5.2).

Úthreinsun vórikónazóls með blóðskilun er 121 ml/mín. Blóðskilun í 4 klst. fjarlægir ekki vórikónazól nægilega mikið úr blóði til að réttlæta skammtabreytingu.

Úthreinsun hjálparefnisins SBECD með blóðskilun er 55 ml/mín.

Skert lifrarstarfsemi

Mælt er með hefðbundnum hleðsluskömmtum vórikónazóls hjá sjúklingum með væga til í meðallagi alvarlega skorpulífur (Child-Pugh A og B) en að viðhaldsskammtur sé helmingaður (sjá kafla 5.2).

Vórikónazól hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega langvinna skorpulífur (Child-Pugh C).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi vórikónazóls hjá sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum (aspartat transamínasi [AST], alanín transamínasi [ALT], alkalískur fosfatasi [ALP] eða heildarbilírúbín >5 sinnum efri viðmiðunarmörk).

Vórikónazól hefur verið tengt hækkun á lifrarensímum og vísbendingum um lifrarskemmdir, t.d. gulu og ætti aðeins að nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi ef ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Fylgjast þarf nákvæmlega með sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi m.t.t. eiturvekana (sjá einnig kafla 4.8).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vórikónazóls hjá börnum yngri en 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Voriconazole Hikma þarf að leysa upp og þynna (sjá kafla 6.6) áður en hægt er að gefa það sem innrennsli í bláæð. Ekki ætlað til hleðsluinnælingar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Má ekki nota samtímis CYP3A4 hvarfefnunum terfenadíni, astemízóli, cisapríði, pímosíði eða kínidíni því aukin blóðþéttni þessara lyfja getur leitt til lengingar á QTc bili og sjaldgæfra tilvika af *torsades de pointes* (sjá kafla 4.5).

Má ekki nota samtímis rifampicíni, karbamazepíni eða fenóbarbitali því gera má ráð fyrir marktækri lækun á plasmáþéttni vórikónazóls þegar þessi lyf eru gefin samtímis (sjá kafla 4.5).

Venjulega skammta af vórikónasóli má ekki nota samtímis efavírenz í skömmtum sem nema 400 mg eða meira einu sinni á sólarhring, vegna þess að í þessum skömmtum lækkar efavírenz marktækt þéttni vórikónazóls í plasma hjá heilbrigðum einstaklingum. Vórikónasól eykur einnig þéttni efavírenz í plasma marktækt (sjá kafla 4.5, fyrir minni skammta sjá kafla 4.4).

Má ekki nota samtímis stórum skömmtum af rítónavíri (400 mg eða meira tvisvar á sólarhring) vegna þess að í stórum skömmtum lækkar rítónavír marktækt þéttni vórikónazóls í plasma hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.5, fyrir minni skammta sjá kafla 4.4).

Má ekki nota samtímis korndrjólaalkalóíðum (ergótamín, díhýdróergótamín) sem eru CYP3A4 hvarfefni, þar sem aukin plasmabéttni þessara lyfja getur leitt til korndrjölaeitrunar (ergotism) (sjá kafla 4.5).

Má ekki nota samtímis sirólímus þar sem líklegt er að plasmabéttni sirólímus aukist marktækt (sjá kafla 4.5).

Má ekki nota samtímis Jónsmessurunna (jóhannesarjurt, St. John's Wort) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Gæta skal varúðar við notkun Voriconazole Hikma hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum azólum (sjá einnig kafla 4.8).

Meðferðarlengd

Meðferð með innrennslislyfjum ætti ekki að vera lengri en 6 mánuðir (sjá kafla 5.3).

Hjarta og æðar:

Vórikónazól hefur verið tengt við lengingu á QTc-bili. Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum af *torsades de pointes* hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól og höfðu áhættuþætti svo sem sögu um krabbameinslyfjameðferð með eiturráhrif á hjarta, hjartavöðvakvilla, lækkað blóðkalíum og samtímis meðferð með lyfjum sem gætu hafa aukið áhrifin.

Gæta þarf varúðar þegar vórikónazól er gefið sjúklingum með auknar líkur á hjartsláttartruflunum s.s. vegna:

- Ættgengrar eða áunninnar lengingar á QTc-bili.
- Hjartavöðvakvilla, sérstaklega ef hjartabilun er til staðar.
- Gúlshægsláttar.
- Viðvarandi einkenna óreglulegs hjartsláttar.
- Samtímis notkunar lyfja sem vitað er að lengja QTc-bil. Fylgjast skal með hvort truflun verði á saltajafnvægi svo sem blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiúmlækkun og blóðkalsíumlækkun og leiðréttu ef nauðsyn krefur áður en meðferð með vórikónazóli hefst og meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.2). Áhrif vórikónazólmeðferðar á QTc-bil voru athuguð í rannsókn þar sem heilbrigðir sjálfboðaliðar fengu í einum skammti allt að fjórfaldan sólarhringsskammt. Enginn þátttakenda fékk bil lengra en 500 msek. sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur (sjá kafla 5.1).

Einkenni tengd gjöf innrennslis í bláæð

Komið hafa fram einkenni við gjöf vórikónazóls innrennslis í bláæð svo sem hitasteypur og ógleði. Meta þarf út frá alvarleika einkennanna hvort hætta eigi meðferð ef slík einkenni koma fram (sjá kafla 4.8).

Lifrareitrun

Í klínískum rannsóknum á vórikónazóli hafa komið fram tilvik alvarlegra aukaverkana frá lifur (m.a. lifrabólga, gallstífla og svæsin lifrabilun, stundum banvæn). Þessar aukaverkanir komu einkum fram hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma (aðallega illkynja blóðsjúkdóma). Tímabundnar aukaverkanir frá lifur m.a. lifrabólga og gula hafa komið í ljós hjá sjúklingum með enga

aðra þekktu áhættuþætti. Lifrabílan hefur yfirleitt gengið til baka þegar meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Fylgjast þarf nákvæmlega með sjúklingum sem fá voríkónazól m.t.t. til eitruverkana á lifur. Klínísk meðferð ætti að fela í sér mælingar á lifrarstarfsemi (einkum á ASAT og ALAT) við upphaf meðferðar með voríkónazóli og a.m.k. vikulega fyrsta mánuð meðferðarinnar. Meðferð skal taka sem stýstan mögulegan tíma en sé henni haldið áfram, samkvæmt mati á ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.2), má draga úr tíðni eftirlitsins og því sinnt mánaðarlega að því gefnu að engar breytingar verði á lifrarprófum.

Ef prófanir á lifrarstarfsemi sýna umtalsverða hækkun skal hætta meðferð með Voriconazole Hikma nema læknisfræðilegt mat á ávinningi og áhættu af meðferðinni réttlæti áframhaldandi notkun lyfsins.

Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

- Ljóseiturhrif (phototoxicity)
VORICONAZOLE HIKMA hefur einnig verið tengt ljóseiturhrifum, þ.m.t. aukaverkunum eins og freknum (ephelides), linsufreknum (lentigo), geislunarhrifningu (actinic keratosis) og sýndarporfýríu (pseudoporphyria). Öllum sjúklingum, þ.m.t. börnum, er ráðlagt að forðast útsetningu fyrir beinu sólarljósi meðan á VORICONAZOLE HIKMA meðferð stendur og gera ráðstafanir svo sem að klæðast hlífðarfátnaði og sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF).
- Flöguþekjukrabbamein í húð
Flöguþekjukrabbamein í húð hefur verið tilkynnt hjá sjúklingum og einhverjir þeirra höfðu greint frá ljóseiturhrifum sem komu fram áður. Ef ljóseiturhrif koma fram, skal leita þverfaglegar ráðgjafar, hætta notkun Voriconazole Hikma og íhuga notkun annarra sveppalyfa sem og vísa sjúklingi til sérfræðings í húðlækningum. Ef meðferð með VORICONAZOLE HIKMA er haldið skal leggja mat á ástand húðar reglulega og með kerfisbundnum hætti í því skyni að greina og meðhöndla skemmdir á forstigi tímanlega. Hætta skal notkun VORICONAZOLE HIKMA ef vart verður við húðskemmdir á forstigi eða flöguþekjukrabbamein (sjá hér á eftir kaflann Langtímameðferð).
- Húðflögnun
Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju og útbrot af völdum lyfja með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, við notkun voríkónazóls. Ef sjúklingur fær útbrot þarf að fylgjast nákvæmlega með honum og hætta skal notkun VORICONAZOLE HIKMA ef ástandið versnar.
- Langtímameðferð
Langtímaútsetning (meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð) sem varir lengur en 180 daga (6 mánuði) krefst þess að sambandið milli ávinnings og áhættu sé metið af nákvæmni og því eiga læknar að íhuga hvort takmarka þurfi útsetningu fyrir VORICONAZOLE HIKMA (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Flöguþekjukrabbamein í húð hefur verið tilkynnt í tengslum við langtímameðferð með Voriconazole Hikma.

Beinhimnubólga (ekki smitandi) með hækkuðum gildum flúors og alkalísks fosfatasa hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum. Ef sjúklingur fær beinverki og myndgreiningarniðurstöður samrýmast beinhimnubólgu á að íhuga eftir þverfaglega ráðgjöf að hætta notkun VORICONAZOLE HIKMA.

Aukaverkanir á sjón

Greint hefur verið frá langvinnnum aukaverkunum á sjón, þar á meðal þokusýn, sjóntaugarþrota og doppubjúg (sjá kafla 4.8).

Aukaverkanir frá nýrum

Bráð nýrnabilun hefur komið í ljós hjá mjög veikum sjúklingum meðan á meðferð með vorikónazóli stendur. Líkur eru á að sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með vorikónazóli fái samtímis meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkanir á nýru eða hafi á sama tíma önnur vandamál sem geta valdið minnkaðri nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Fylgjast á með nýrnastarfsemi með tilliti til framvindu óeðlilegrar nýrnastarfsemi. Það ætti að fela í sér mat á rannsóknarniðurstöðum, einkum þéttni kreatíníns í sermi.

Eftirlit með starfsemi briskirtils

Meðan á meðferð með vorikónazóli stendur skal fylgjast náið með sjúklingum, einkum börnum, sem eru með áhættuþætti fyrir bráðri brisbólgu (t.d. nýafstaðin krabbameinslyfjameðferð, blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla (hematopoietic stem cell transplantation [HSCT])). Í þessu klíníska ástandi skal íhuga eftirlit með amýlasa eða lípasa í sermi.

Börn

Öryggi og verkun hjá börnum yngri en tveggja ára hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.8 og 5.1). Vorikónazól er ætlað sjúklingum tveggja ára og eldri. Hærrí tíðni hækkaðra lifrarensýma hafa komið fram hjá börnum (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum. Aðgengi eftir inntöku getur verið takmarkað hjá börnum á aldrinum 2 til <12 ára vegna vanfrásogs og lítils líkamspunga miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með notkun vorikónazóls innrennslislyfs.

- Alvarlegar aukaverkanir í húð (þ.m.t. flöguþekjukrabbamein í húð)
Tíðni ljóseiturhrifa er hærrí hjá börnum. Þar sem greint hefur verið frá þróun í átt að flöguþekjukrabbameini er ástæða til að beita ströngum varnarráðstöfunum gegn ljóseiturhrifum hjá þessum sjúklingahópi. Hjá börnum sem fá öldrunaráverka af völdum ljóss (e. photoaging injuries), eins og linsufreknur eða freknur (e. ephelides), er mælt með því að forðast sól ásamt því að fylgjast með húðinni, jafnvel eftir að meðferð er hætt.

Fyrirbyggjandi meðferð

Ef um aukaverkanir í tengslum við meðferð er að ræða (eiturverkun á lifur, alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. ljóseiturhrif og flöguþekjukrabbamein, alvarlegar eða langvarandi sjóntruflanir og beinhimnubólgu) verður að íhuga að hætta notkun vorikónazóls og hefja notkun annarra sveppalyfja.

Fenýtóín (CYP2C9 hvarfefni og kröftugur CYP450 virkir)

Hafa þarf nákvæmt eftirlit með fenýtóíngildum þegar fenýtóín er gefið samtímis vorikónazóli. Ekki á að gefa vorikónazól og fenýtóín samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættuna (sjá kafla 4.5).

Efavírenz (CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni)

Þegar vorikónazól og efavírenz eru gefin samtímis skal auka skammt vorikónazóls í 400 mg á 12 klst. fresti og minnka skammtinn af efavírenzi í 300 mg á 24 klst. fresti (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

Rífabútín (öflugur CYP450 virkir)

Ráðlagt er að gera blóðkornatalningu og fylgjast með aukaverkunum rífabútíns (t.d. æðahjúpsbólga (uveitis)) þegar rífabútín er gefið samtímis voríkónazóli. Ekki á að gefa voríkónazól og rífabútín samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættuna (sjá kafla 4.5).

Rítónavír (öflugur CYP450 virkir; CYP3A4 hemill og hvarfefni)

Aðeins skal nota voríkónazól samtímis rítónavíri í litlum skömmtum (100 mg tvisvar á sólarhring) ef mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlætir notkun voríkónazóls (sjá kafla 4.3 og kafla 4.5).

Everólimus (CYP3A4 hvarfefni, P-gp hvarfefni)

Ekki er mælt með samtímis gjöf voríkónazóls og everólimus þar sem talið er að voríkónazól hækki marktækt þéttni everólimus. Núverandi upplýsingar eru of ófullnægjandi til að hægt sé að ráðleggja ákveðna skammta við þessar aðstæður. (sjá kafla 4.5).

Metadón (CYP3A4 hvarfefni)

Mælt er með reglulegu, tíðu eftirliti með auka- og eiturverkunum tengdum metadóni, þar með talið lengingu á QT_c bili, þegar metadón er gefið samtímis voríkónazóli þar sem metadón gildi hækka við samtímis notkun voríkónazóls. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta metadóns (sjá kafla 4.5).

Stuttverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni)

Íhuga skal minnkun skammta alfentaníls og fentanýls og skammta annarra stuttverkandi ópíóíða sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotir eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl) þegar þeir eru gefin samhliða voríkónazóli (sjá kafla 4.5). Þar sem helmingunartími alfentaníls lengist 4-falt þegar alfentaníl er gefið samtímis voríkónazóli, og í sjálfstæðri rannsókn sem hefur verið birt, olli samtímis notkun voríkónazóls og fentanýls aukningu á meðalgildum AUC 0-∞ fentanýls, getur reglulegt eftirlit með aukaverkunum tengdum ópíóíðum (þ.m.t. lengra eftirlit með öndun) verið nauðsynlegt.

Langverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni)

Íhuga skal minnkun skammta oxýcódóns og skammta annarra langverkandi ópíóíða sem umbrotir eru af CYP3A4 (t.d. hýdrócódón) þegar þeir eru gefnir samhliða voríkónazóli. Reglulegt eftirlit með aukaverkunum tengdum ópíóíðum getur verið nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Flúkónazól (CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemlar)

Samtímis gjöf voríkónazóls til inntöku og flúkónazóls til inntöku olli marktækri aukningu á C_{max} og AUC_τ voríkónazóls hjá heilbrigðum einstaklingum. Minnkaðir skammtar og/eða minnkuð tíðni voríkónazóls og flúkónazóls gjafar sem myndi útiloka þessi áhrif hefur ekki verið staðfest. Ráðlagt er að hafa eftirlit með aukaverkunum tengdum voríkónazóli, ef voríkónazól er notað á eftir flúkónazóli (sjá kafla 4.5).

Natríum innihald

Lyfið inniheldur 217,6 mg af natríum í hettuglas sem jafngildir 10,9% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Voríkónazól er umbrotið af cýtókróm P450 ísóensímum CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4 og hamlar virkni þeirra. Hemlar eða virkjar þessara ísóensíma geta aukið eða minnkað plasmáþéttni voríkónazóls og voríkónazól getur hugsanlega aukið plasmáþéttni efna sem umbrotin eru af þessum CYP450 ísóensímum.

Ef annað er ekki tekið fram voru rannsóknir á milliverkunum gerðar á heilbrigðum, fullorðnum körlum, sem fengu endurtekna 200 mg skammta af vorikónazól til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring, að stöðugri blóðþéttni. Þessar niðurstöður eru sambærilegar fyrir aðra hópa og íkomuleiðir.

Gæta á varúðar þegar vorikónazól er gefið sjúklingum sem samtímis nota lyf sem vitað er að lengja QTc-bil. Þegar einnig er um að ræða möguleika á að vorikónazól hækki plasmagildi lyfja sem eru umbrotin af ísóensímunum CYP3A4 (sum andhistamín lyf, kínidín, cisapríð, pímásíð) má ekki nota þau samtímis (sjá hér að neðan og kafla 4.3).

Milliverkanatafla

Milliverkanir vorikónazóls og annarra lyfja eru skráðar í töflunni hér að neðan (einu sinni á sólarhring er táknað sem “QD”, tvisvar á dag er táknað sem “BID”, þrisvar á dag er táknað sem “TID” og það sem ekki hefur verið ákvarðað er táknað sem “ND”). Stefna örva fyrir hverja lyfjahvarfabreytu byggir á því að 90% öryggismörk fyrir rúmfræðilegt meðalgildi liggi innan (\leftrightarrow), undir (\downarrow) eða yfir (\uparrow) 80-125% bilinu. Stjarna (*) gefur til kynna milliverkanir á báða vegu. AUC_{τ} táknar svæðið undir kúrfunni fyrir tiltekið millibil milli skammta, AUC_t táknar svæðið undir kúrfunni frá upphafi fram að greinanlegu mæligildi og $AUC_{0-\infty}$ táknar svæðið undir kúrfunni frá upphafi og áfram (að óendanlegu).

Í töflunni eru milliverkanir taldar í þessari röð: frábendingar, þær sem krefjast skammtaaðlögunar og náinnar klínískrar eftirfylgni og/eða rannsókna og loks milliverkanir sem hafa ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf en geta verið klínískt áhugaverðar í þessu samhengi.

Lyf <i>[Milliverkunarháttur]</i>	Milliverkun Breytingar á meðalgildum (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Astemízól, cisapríð, pímásíð, kínidín og terfenadín <i>[CYP3A4 hvarfefni]</i>	Þótt það hafi ekki verið rannsakað getur aukin blóðþéttni þessara lyfja leitt til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af <i>torsades de pointes</i> .	Frábending (sjá kafla 4.3)
Karbamazepín og langvirk barbitúröt (t.d. fenóbarbital, mefóbarbital) <i>[öflugir CYP450 virkjar]</i>	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar má gera ráð fyrir marktækum lækkunum á plasmáþéttni vorikónazóls fyrir tilstilli karbamazepíns og langvirkra barbitúrata.	Frábending (sjá kafla 4.3)

Lyf [Milliverkunarháttur]	Milliverkun Breytingar á meðalgildum (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
<p>Efavírenz (bakritahemill sem ekki er núkleósíð) [CYP450 virkir; CYP3A4 hvarfefni og hemill]</p> <p>Efavírenz 400 mg QD, gefið samtímis vórikónazóli 200 mg BID*</p> <p>Efavírenz 300 mg QD, gefið samtímis vórikónazóli 400 mg BID*</p>	<p>Efavírenz C_{max} ↑ 38% Efavírenz AUC_{τ} ↑ 44% Vórikónazól C_{max} ↓ 61% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>Borið saman við efavírenz 600 mg QD, Efavírenz C_{max} ↔ Efavírenz AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>Borið saman við vórikónazól 200 mg BID, Vórikónazól C_{max} ↑ 23% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Ekki má gefa venjulega skammta af vórikónazóli með skömmtum af efavírenzi sem eru 400 mg QD eða stærri (sjá kafla 4.3).</p> <p>Gefa má vórikónazól samtímis efavírenzi ef viðhaldsskammtur vórikónazóls er aukinn í 400 mg BID og efavírenz skammtur er minnkaður í 300 mg QD. Þegar gjöf vórikónazóls er hætt skal gefa upphaflegan skammt af efavírenzi (sjá kafla 4.2 og 4.4).</p>
<p>Korndrjóraalkalóíðar (t.d. ergótamín og díhýdroergótamín) [CYP3A4 hvarfefni]</p>	<p>Þótt það hafi ekki verið rannsakað getur vórikónazól hugsanlega aukið blóðþéttni korndrjóraalkalóíða og leitt til korndrjóraeitrunar.</p>	<p>Frábending (sjá kafla 4.3)</p>
<p>Rífabútín [öflugur CYP450 virkir]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gefið samtímis vórikónazóli 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (gefið samtímis vórikónazóli 400 mg BID)*</p>	<p>Vórikónazól C_{max} ↓ 69% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>Borið saman við vórikónazól 200 mg BID, Vórikónazól C_{max} ↓ 4% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Rífabútín C_{max} ↑ 195% Rífabútín AUC_{τ} ↑ 331% Borið saman við vórikónazól 200 mg BID, Vórikónazól C_{max} ↑ 104% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Forðast skal samtímis notkun vórikónazóls og rífabútíns nema ávinningur vegi þyngra en áhættan.</p> <p>Auka má viðhaldsskammt vórikónazóls í 5 mg/kg í bláæð BID eða úr 200 mg í 350 mg til inntöku BID (100 mg í 200 mg til inntöku BID hjá sjúklingum sem eru léttari en 40 kg) (sjá kafla 4.2).</p> <p>Nákvæmt eftirlit með öllum blóðgildum og aukaverkunum af völdum rífabútíns (t.d. æðahjúpsbólgu) er ráðlagt þegar rífabútín er gefið ásamt vórikónazóli.</p>
<p>Rifampicín (600 mg QD) [öflugur CYP450 örvi]</p>	<p>Vórikónazól C_{max} ↓ 93% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Frábending (sjá kafla 4.3)</p>

Lyf [Milliverkunarháttur]	Milliverkun Breytingar á meðalgildum (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Rítónavír (próteasahemill) [öflugur CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni] Stór skammtur (400 mg BID) Lítill skammtur (100 mg BID)*	Rítónavír C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vórikónazól C_{max} ↓ 66% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 82% Rítónavír C_{max} ↓ 25% Rítónavír AUC_{τ} ↓ 13% Vórikónazól C_{max} ↓ 24% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 39%	Ekki má gefa vórikónazól samtímis stórum skömmtum af rítónavíri (400 mg og stærri BID) (sjá kafla 4.3). Forðast á að gefa vórikónazól samtímis litlum skömmtum af rítónavíri (100 mg BID), nema mat á áhættu/ávinningi fyrir sjúklinginn réttlæti notkun vórikónazóls.
Jóhannesarjurt [CYP450 virkir; P-gp virkir] 300 mg TID (gefið samtímis stökum 400 mg skammti af vórikónazóli)	Í óháðri, birtri rannsókn, Vórikónazól $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Frábending (sjá kafla 4.3)
Everólimus [CYP3A4 hvarfefni, P-gp hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er talið að vórikónazól hækki þéttni everólimus marktækt.	Ekki er mælt með samtímis gjöf vórikónazóls og everólimus þar sem talið er að vórikónazól hækki þéttni everólimus marktækt (sjá kafla 4.4).
Flúkónazól (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemill]	Vórikónazól C_{max} ↑ 57% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 79% Flúkónazól C_{max} ND Flúkónazól AUC_{τ} ND	Ekki hefur verið sýnt fram á hve mikið þyrfti að minnka skammta og/eða tíðni gjafar vórikónazóls og flúkónazóls til að útiloka þessi áhrif. Eftirlit með aukaverkunum tengdum vórikónazóli er ráðlagt, ef vórikónazól er notað á eftir flúkónazóli.

Lyf [Milliverkunaraháttur]	Milliverkun Breytingar á meðalgildum (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
<p>Fenýtóín [CYP2C9 hvarfefni og kröftugur CYP450 virkir]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gefið samtímis 400 mg af vorikónazóli BID)*</p>	<p>Vórikónazól C_{max} ↓ 49% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 69%</p> <p>Fenýtóín C_{max} ↑ 67% Fenýtóín AUC_{τ} ↑ 81% Borið saman við vorikónazól 200 mg BID, Vórikónazól C_{max} ↑ 34% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 39%</p>	<p>Ekki á að gefa vorikónazól og fenýtóín samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættu. Nákvæmt eftirlit með plasmagildum fenýtóíns er ráðlagt.</p> <p>Fenýtóín má gefa samtímis vorikónazóli ef viðhaldsskammtur vorikónazóls gefinn í bláæð er aukinn í 5 mg/kg BID eða ef skammtur til inntöku er aukinn úr 200 mg í 400 mg BID, (100 mg til 200 mg til inntöku BID hjá sjúklingum sem eru léttari en 40 kg) (sjá kafla 4.2).</p>
<p>Segavarnarlyf</p> <p>Warfarín (30 mg stakur skammtur, gefinn samtímis 300 mg af vorikónazóli BID) [CYP2C9 hvarfefni]</p> <p>Önnur kúmarín til inntöku (t.d. fenprókúmon, asenókúmaról) [CYP2C9 og CYP3A4 hvarfefni]</p>	<p>Hámarks aukning á prótrombítíma var u.þ.b. tvöföld.</p> <p>Þó það hafi ekki verið rannsakað getur vorikónazól aukið plasmabéttni kúmarína og með því lengt prótrombítíma.</p>	<p>Ráðlagt er að fylgjast vandlega með prótrombítíma eða gera önnur storkupróf og breyta skömmtum segavarnarlyfsins í samræmi við það.</p>
<p>Benzódíazepín (t.d. mídazólám, tríazólám, alprazólám) [CYP3A4 hvarfefni]</p>	<p>Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vorikónazól auki plasmabéttni benzódíazepína sem eru umbrotin af CYP3A4 og leiði til langvinnra slævandi áhrifa.</p>	<p>Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammta benzódíazepína.</p>

Lyf [Milliverkunarháttur]	Milliverkun Breytingar á meðalgildum (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
<p>Ónæmisbælandi lyf [CYP3A4 hvarfefni]</p> <p>Sirólímus (2 mg stakur skammtur)</p> <p>Cíklósporín (Hjá nýrnaþegum sem hafa náð jafnvægi og fá langvarandi meðferð með cíklósporíni)</p> <p>Takrólímus (0,1 mg/kg stakur skammtur)</p>	<p>Í óháðri, birtri rannsókn, Sirólímus C_{max} ↑ 6,6-falt Sirólímus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-falt</p> <p>Cíklósporín C_{max} ↑ 13% Cíklósporín AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrólímus C_{max} ↑ 117% Takrólímus AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Ekki má gefa voríkónazól og sirolímus samtímis (sjá kafla 4.3).</p> <p>Þegar voríkónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka cíklósporín er mælt með því að helminga cíklósporín skammtinn og hafa nákvæmt eftirlit með cíklósporín gildum. Hækkuð gildi cíklósporíns hafa verið tengd eiturverkunum á nýru. <u>Þegar gjöf voríkónazóls er hætt er mælt með því að fylgjast nákvæmlega með cíklósporín gildum og auka skammtinn eftir þörfum.</u></p> <p>Þegar voríkónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka takrólímus er mælt með því að minnka takrólímus skammtinn í þriðjung af venjulegum skammti og hafa nákvæmt eftirlit með takrólímus gildum. Hækkuð gildi takrólímus hafa verið tengd eiturverkunum á nýru. <u>Þegar gjöf voríkónazóls er hætt þarf að fylgjast nákvæmlega með takrólímus gildum og auka skammt þess eftir þörfum.</u></p>
<p>Langverkandi ópíóíðar [CYP3A4 hvarfefni]</p> <p>Oxýkódón (10 mg stakur skammtur)</p>	<p>Í óháðri, birtri rannsókn, Oxýkódón C_{max} ↑ 1,7- falt Oxýkódón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-falt</p>	<p>Íhuga ætti að minnka skammta oxýkódóns og annarra langverkandi ópíóíða sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. hýdrókódón). Títt eftirlit með aukaverkunum tengdum langverkandi ópíóíðum gæti verið nauðsynlegt.</p>
<p>Metadón (32-100 mg QD) [CYP3A4 hvarfefni]</p>	<p>R-metadón (virkt) C_{max} ↑ 31% R-metadón (virkt) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadón C_{max} ↑ 65% S-metadón AUC_{τ} ↑ 103%</p>	<p>Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum metadóni, þ.m.t. lengingu QTc-bils, er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta metadóns.</p>

Lyf [Milliverkunarháttur]	Milliverkun Breytingar á meðalgildum (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) [CYP2C9 hvarfefni] Íbúprófen (400 mg stakur skammtur) Díklófenak (50 mg stakur skammtur)	S-Íbúprófen C_{max} ↑ 20% S-Íbúprófen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Díklófenak C_{max} ↑ 114% Díklófenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum NSAID lyfjum er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta af NSAID lyfjum.
Ómeprazól (40 mg QD)* [CYP2C19 hemill; CYP2C19 og CYP3A4 hvarfefni]	Ómeprazól C_{max} ↑ 116% Ómeprazól AUC_{τ} ↑ 280% Vórikónazól C_{max} ↑ 15% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 41% Vórikónazól getur einnig hindrað aðra prótónupumpuhemla sem eru CYP2C19 hvarfefni og valdið hækkaðri þéttni þessara lyfja í plasma.	Ekki er þörf á að breyta skömmtum vórikónazóls. Þegar hefja á gjöf vórikónazóls hjá sjúklingum sem þegar taka 40 mg eða meira af ómeprazóli er mælt með því að helminga ómeprazól skammtinn.
Getnaðarvarnarlyf til inntöku* [CYP3A4 hvarfefni; CYP2C19 hemill] Noretisterón/etinýlestradíól (1 mg/0,035 mg QD)	Etinýlestradíól C_{max} ↑ 36% Etinýlestradíól AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterón C_{max} ↑ 15% Noretisterón AUC_{τ} ↑ 53% Vórikónazól C_{max} ↑ 14% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 46%	Eftirlit með aukaverkunum tengdum getnaðarvarnarlyfjum til inntöku og aukaverkunum tengdum vórikónazóli er ráðlagt.
Stuttverkandi ópíóíðar [CYP3A4 hvarfefni] Alfentaníl (20 µg/kg stakur skammtur, gefið samtímis naloxóni) Fentanýl (5 µg/kg stakur skammtur)	Í óháðri, birtri rannsókn, Alfentaníl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-falt Í óháðri, birtri rannsókn, Fentanýl $AUC_{\square-\square}$ ↑ 1,34- falt	Íhuga skal minnkun skammta af alfentaníli, fentanýli og öðrum stuttverkandi ópíóíðum sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotir eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl). Áframhaldandi og títt eftirlit með öndunarbælingu og öðrum aukaverkunum sem tengjast ópíóíðum er ráðlagt.
Statín (t.d. lovastatín) [CYP3A4 hvarfefni]	Þó engar klínískar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að vórikónazól auki plasmáþéttni statína sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 og geti leitt til rákvöðvalýsu.	Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt statína.
Súlfónýlúreasambönd (t.d. tolbútamíð, glipisíð, glýbúríð) [CYP2C9 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól hækki plasmáþéttni súlfónýlúreasambanda og valdi blóðsykurslækkun.	Nákvæmt eftirlit með blóðsykri er ráðlagt. Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt súlfónýlúreasambanda.
Vinka alkalóíðar (t.d. vinkristín og vinblastín) [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól hækki plasmagildi vinka alkalóíða og valdi eituráhrifum á taugar.	Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt vinka alkalóíða.

Lyf [<i>Milliverkunaraháttur</i>]	Milliverkun Breytingar á meðalgildum (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Aðrir HIV próteasa hemlar (t.d. sakvínavír, amprenavír og nelfínavír)* [<i>CYP3A4 hvarfefni og hemlar</i>]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> benda til að vórikónazól geti hindrað umbrot HIV próteasa hemla og að HIV próteasa hemlar geti hindrað umbrot vórikónazóls.	Nákvæmt eftirliti m.t.t. lyfjæitrunar og/eða minnkunar á virkni, nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta.
Aðrir bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)) (t.d. delavírdín, nevírapín)* [<i>CYP3A4 hvarfefni, hemlar eða CYP450 virkjar</i>]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> sýna að NNRTI geta hindrað umbrot vórikónazóls og að vórikónazól geti hindrað umbrot NNRTI. Áhrif efavírenz á vórikónazól benda til þess að NNRTI geti örvað umbrot vórikónazóls.	Nákvæmt eftirliti m.t.t. lyfjæitrunar og/eða minnkunar á virkni, nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta.
Címetidín (400 mg BID) [<i>ósértækur CYP450 hemill og hækkar pH í maga</i>]	Vórikónazól C_{max} ↑ 18% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 23%	Engin skammtaaðlögun
Dígoxín (0,25 mg QD) [<i>P-gp hvarfefni</i>]	Dígoxín C_{max} ↔ Dígoxín AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun
Indínavír (800 mg TID) [<i>CYP3A4 hemill og hvarfefni</i>]	Indínavír C_{max} ↔ Indínavír AUC_{τ} ↔ Vórikónazól C_{max} ↔ Vórikónazól AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun
Sýklalyf af flokki makrólíða: Erýtrómýsín (1 g BID) [<i>CYP3A4 hemill</i>] Azitrómýsín (500 mg QD)	Vórikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vórikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔ Áhrif vórikónazóls á erýtrómýsín og azitrómýsín eru óþekkt.	Engin skammtaaðlögun
Mýcófénólsýra (1 g stakur skammtur) [<i>UDP-glúkúrónýltransferasa hvarfefni</i>]	Mýcófénólsýra C_{max} ↔ Mýcófénólsýra AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun
Prednisólón (60 mg stakur skammtur) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Prednisólón C_{max} ↑ 11% Prednisólón AUC_{∞} ↑ 34%	Engin skammtaaðlögun
Ranitidín (150 mg BID) [<i>hækkar pH í maga</i>]	Vórikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun vórikónazóls hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki má nota Voriconazole Hikma á meðgöngu nema ávinningur móður vegi augljóslega þyngra en hugsanleg hættu fyrir fóstur.

Konur á barneignaldri

Konur á barneignaldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Brjóstagjöf

Ekki hefur verið rannsakað hvort vorikónazól skilst út í brjóstamjólk. Hætta verður brjóstagjöf þegar meðferð með Voriconazole Hikma hefst.

Frjósemi

Í dýrarrannsóknum sást engin skerðing á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Voriconazole Hikma hefur miðlungsmikil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Það getur valdið skammvinnum og afturkræfum breytingum á sjón, þar á meðal þokusýn, breyttri/aukinni sjónskynjun og/eða ljósfælni. Sjúklingar ættu að forðast störf sem hugsanlega hafa hættu í för með sér t.d. akstur og notkun véla á meðan þessi einkenni vara.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggisupplýsingar

Öryggi vorikónazóls í fullorðnum er byggt á samþættum upplýsingagrunni um öryggi lyfsins hjá yfir 2.000 einstaklingum (þar með taldir 1.603 sjúklingar í meðferðarrannsóknum) og aðrir 270 fullorðnir í fyrirbyggjandi meðferðarrannsóknum). Um er að ræða sundurleitt þýði þar sem m.a. voru sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma, HIV sýktir einstaklingar með candidasýkingar í vélinda og illviðráðanlegar sveppasýkingar, sjúklingar án kynringafæðar en með candidasýkingu í blóði eða ýrummyglu sveppasýkingar (aspergillosis) og heilbrigðir sjálfboðaliðar. Algengustu skráðu aukaverkanirnar voru sjónskerðing, sótthiti, útbrot, uppköst, ógleði, niðurgangur, höfuðverkur, bjúgur á útlimum, óeðlileg lifrarpróf, andnað og kviðverkir.

Þessar aukaverkanir voru yfirleitt vægar til í meðallagi alvarlegar. Enginn marktækur klínískur munur kom fram þegar öryggisupplýsingar voru greindar eftir aldri, kynþætti eða kyni.

Tafla yfir aukaverkanir

Þar sem flestar rannsóknirnar voru opnar eru í töflunni hér á eftir allar aukaverkanir, og tíðniflokkun þeirra í 1.873 fullorðnum í sameinuðu meðferðarræði (1.603) og fyrirbyggjandi meðferð (270) rannsóknir með hugsanleg orsakatengsl, flokkaðar eftir líffærakerfum.

Tíðniflokkar eru: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá einstaklingum sem fengu vorikónazól

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar ≥ 1/10	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Tíðni ek hægt að frá fy g
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		skútabólga	sýndarhimmuristilbólga (pseudomembranous colitis)		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)					flöguþekj
Blóð og eitlar		kyrningahrap ¹ , blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð ² , hvítfrumnafæð, blóðleysi	beinmergsbilun, eitlastækkun, eosínafklafjölgun	dreifð blóðstorknun (DIC)	
Ónæmiskerfi			ofnæmi	bráðaofnæmi	
Innkirtlar			skert starfsemi nýrnahettubarkar, skjaldvakabrestur (hypothyroidism)	skjaldvakaóhóf (hyperthyroidism)	
Efnaskipti og næring	bjúgur á útlimum	blóðsykurslækkun, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun			
Geðræn vandamál		þunglyndi, ofskynjanir, kvíði, svefnleysi, æsingur, ringlun			
Taugakerfi	höfuðverkur	krampar, yfirlið, skjálfti, ofstæling ³ , náladofi, svefnhöfgi, sundl	heilabjúgur, heilakvilli ⁴ , utanstrýtuheilkenni ⁵ , úttaugakvilli, ósamhæfing hreyfinga, snertiskynsminnkun, breyting á bragðskyni	lifrarheilakvilli, Guillain-Barre heilkenni, augntin	
Augu	sjónskerðing ⁶	blæðing í sjónhimnu	sjóntaugartruflun ⁷ , doppubjúgur ⁸ , augnvöðvaspennutruflun (oculogyric crisis), tvísýni, hvítubólga, hvarmabólga	sjóntaugarvisnun, ógegnsæi glæru	
Eyru og völungarhús			heyrnarskerðing, svimi, eyrnasuð		

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar ≥ 1/10	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Tíðni ekkert hægt að mæla frá fylgubólgu
Hjarta		ofansleglahjartslátt arglöp (arrhythmia supraventricular), hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur	sleglatitringur (ventricular fibrillation), aukaslög frá sleglum (ventricular extrasystoles), sleglahraðtaktur (ventricular tachycardia), lenging á QTc-bili á hjartarafriti, ofansleglahraðtaktur (supraventricular tachycardia)	Torsades de Pointes, algjört gáttasleglarof (atrioventricular block complete), greinrof (bundle branch block), leiðsluhnúttakttruflanir (nodal rhythm)	
Æðar		lágþrýstingur, bláæðabólga	segabláæðabólga, vessaæðabólga		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	andnauð (respiratory distress) ⁹	brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome), lungnabjúgur			
Meltingarfæri	niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði	varaþroti, meltingartruflanir, hægðatregða, tannholdsbólga	lífhimnubólga, brisbólga, þrútin tunga, skeifugarnarbólga, maga- og garnabólga, tungubólga		
Lifur og gall	óeðlileg lifrarpróf	gula, gula af völdum gallteppu, lifrabólga ¹⁰	lifrabilun, lifrarstækkun, gallblöðrubólga, gallsteinar		
Húð og undirhúð	útbrot	skinnflagningsbólga, hárlos, dröfnuörðuútbrot, kláði, hörundsroði	Stevens-Johnson heilkenni, ljóseiturrhif, purpuri, ofsakláði, ofnæmishúðbólga, örðuútbrot, dröfnuútbrot, exem	eitrunardreplos húðþekju, útbrot af völdum lyfja með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), ofsabjúgur, geislunarhyrning*, regnbogaróðasótt, psoriasis, lyfjaútpot	helluroði freknur*,
Stoðkerfi og stoðvefur		bakverkur	liðbólga		beinhimnu
Nýru og þvafæri		bráð nýrnabilun, blóðmiga	drep í nýrnápíplum, prótínmiga, nýrnabólga		
Almennar aukaverkanir og	sóttthiti	brjóstverkur, andlitsbjúgur ¹¹ , þróttleysi,	aukaverkanir á stungustað, inflúensulík einkenni		

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ek hægt að frá fy g
aukaverkanir á íkomustað		kuldahrollur			
Rannsóknarni ðurstöður		hækkað kreatínín í blóði	aukið þvagefni í blóði, hækkað kólesteról í blóði		

*Aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun eftir að lyfið var markaðssett

¹ Þ.m.t. dauflýrningafæð með hita og dauflýrningafæð.

² Þ.m.t. ónæmisvakinn blóðflagnafæðarpurpuri (immune thrombocytopenic purpura).

³ Þ.m.t. hnakkastífni og kalkkirtlakrampi (tetany).

⁴ Þ.m.t. heilakvilli vegna súrefnisskorts og efnaskiptaheilakvilli.

⁵ Þ.m.t. hvíldaróþol og heilkenni lamariðu (parkinsonism).

⁶ Sjá málsgreinina „sjónskerðing“ í kafla 4.8.

⁷ Tilkynnt hefur verið um langvarandi sjóntaugarþrota eftir markaðssetningu. Sjá kafla 4.4.

⁸ Sjá kafla 4.4.

⁹ Þ.m.t. mæði og áreynslumæði.

¹⁰ Þ.m.t. lifrarskemmdir af völdum lyfja, lifrabólga af völdum eitúrhriða, lifrarfrumuskaði og eiturvekanir á lifur.

¹¹ Þ.m.t. bjúgur í kringum augu, bjúgur í vörum og bjúgur í munni.

Lýsing valinna aukaverkana

Sjónskerðing

Í klínískum rannsóknum var sjónskerðing (þ.m.t. þokusýn, ljósfælni, grænsýni, litskynvilla, litblindu, blásýni, augnröskun, baugasýn (halo vision), náttblindu, sveiflusýni (oscillopsia), blossasýn, sindurflekkir (scintillation scotoma), minnkuð sjónskerpa, birtusýn (visual brightness), sjónsviðsgalli, augngrugg og gulsýni) mjög algeng hjá þeim sem fengu vórikónazól. Þessar sjónskerðingar voru skammvinnar og algerlega afturkræfar og gengu yfirleitt til baka af sjálfu sér á innan við 60 mínútum án þess að klínískt marktæk langtíma áhrif kæmu fram. Vísbindingar voru um að þessi áhrif minnkuðu með endurteknum skömmtum vórikónazóls. Sjónskerðingarnar voru yfirleitt vægar, leiddu sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð og tengdust ekki langvarandi eftirköstum. Sjónskerðingarnar geta verið tengdar hærri plasmabéttni og/eða stærri skömmtum.

Verkunarmáti er óþekktur en líklega er verkunarstaðurinn í sjónhimnunni. Í rannsókn á áhrifum vórikónazóls á starfsemi sjónhimnu hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli vórikónazól minnkuðu útslagi (waveform amplitude) á sjónurafriti (electroretinogram:ERG). ERG mælir rafstraum í sjónhimnunni. Breytingar á ERG jukust ekki meðan á 29 sólarhringa meðferð stóð og gengu algjörlega til baka þegar meðferð með vórikónazóli var hætt.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá langvinnum aukaverkunum á sjón (sjá kafla 4.4).

Áhrif á húð

Áhrif á húð voru mjög algeng hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól í klínískum rannsóknum, en þessir sjúklingar voru með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma og voru á margþættri lyfjameðferð samtímis. Útbrotin voru yfirleitt væg eða í meðallagi alvarleg. Sjúklingar hafa fengið alvarlegar aukaverkanir á húð, þar á meðal Stevens-Johnson heilkenni (sjaldgæft), eitrunardreplos húðþekju (mjög sjaldgæft), útbrot af völdum lyfja með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) (mjög sjaldgæft) og regnbogaróðasótt (mjög sjaldgæft), á meðan á meðferð með vórikónazóli stóð (sjá kafla 4.4).

Ef sjúklingar fá útbrot á að fylgjast vel með þeim og hætta meðferð með Voriconazole Hikma ef sár myndast. Greint hefur verið frá ljósnæmisviðbrögðum eins og freknum, linsufreknum og geislunarhyrningu, einkum meðan á langtíma meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum á langtímameðferð með vorikónazóli hefur verið tilkynnt um flöguþekjukrabbamein í húð; verkunarmáti er óþekktur (sjá kafla 4.4).

Lifrarpróf

Heildartíðni transamínasahækkunar >3 sinnum eðlileg efri mörk (ULN) (ekki nauðsynlega aukaverkun) í samantektargreiningu á klínískum rannsóknum á vorikónazóli var 18,0% (319/1.768) hjá fullorðnum einstaklingum og 25,8% hjá börnum (73/283) sem fengu vorikónazól í meðferðar- og fyrirbyggjandi skömmtum. Óeðlileg lifrarpróf gengu yfirleitt annaðhvort til baka á meðan á meðferð stóð án þess að breyta þyrfti skömmtum eða í kjölfar skammtabreytingar þar á meðal eftir að meðferð var hætt.

Vorikónazólmeðferð hefur tengst alvarlegum eitúráhrifum á lifur hjá sjúklingum með aðra alvarlega undirliggjandi sjúkdóma. Þar á meðal eru gula, sjaldgæf tilvik lifrabólgu og lifrabilun sem leiddi til dauða (sjá kafla 4.4).

Innrennslistengd viðbrögð

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu vorikónazól með innrennsli í bláæð hafa komið fram bráðaofnæmislík einkenni þar með talin hitasteypa, hiti, aukinn sviti, hraðsláttur, þrengsli fyrir brjósti, mæði, yfirlið, ógleði, kláði og útbrot. Einkenni komu fram um leið og gjöf innrennslislyfsins var hafin (sjá kafla 4.4).

Fyrirbyggjandi meðferð

Í opinni, fjölsetra samanburðarrannsókn þar sem borin var saman notkun á vorikónazóli og ítrakónazóli sem fyrsta fyrirbyggjandi meðferð hjá fullorðnum og unglíngum með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, og án áður staðfestar eða grunaðrar ifarandi sveppasýkingar, var greint frá varanlegri stöðvun á meðferð með vorikónazóli vegna aukaverkana hjá 39,3% þátttakendum samanborið við 39,6% þátttakendur í hópnum sem fékk ítrakónazól. Aukaverkanir á lifur sem komu fram við meðferð leiddi til þess að meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt varanlega hjá 50 þátttakendum (21,4%) sem fengu vorikónazól og hjá 18 þátttakendum (7,1%) sem fengu ítrakónazól.

Börn

Öryggi vorikónazóls var rannsakað hjá 288 sjúklingum á aldrinum 2 til <12 ára (169) og 12 til <18 ára (119), sem fengu vorikónazól til meðferðar (183) og sem fyrirbyggjandi meðferð (105) í klínískum rannsóknum. Öryggi vorikónazóls var einnig rannsakað hjá 158 börnum til viðbótar á aldrinum 2 til <12 ára þegar vorikónazól var notað í sérstökum tilvikum (compassionate use). Í heildina var öryggi vorikónazóls hjá börnum svipað og hjá fullorðnum. Hins vegar kom fram tilhneiging til tíðari hækkanar lifrarensíma sem tilkynnt var um sem aukaverkanir í klínískum rannsóknum hjá börnum samanborið við fullorðna (14,2% transamínasaukning hjá börnum samanborið við 5,3% hjá fullorðnum). Upplýsingar eftir markaðssetningu benda til hærri tíðni viðbragða í húð (einkum roða) hjá ungum sjúklingum samanborið við fullorðna. Hjá þeim 22 sjúklingum yngri en 2 ára sem fengu vorikónazól sem úrræði, þegar önnur meðferð brást, var greint frá eftirfarandi aukaverkunum (þar sem ekki var hægt að útiloka tengsl við vorikónazól): ljósnæmi (1), hjartsláttartruflanir (1), brisbólga (1), hækkað bilirúbín í blóði (1), hækkuð lifrarensím (1), útbrot (1) og bjúgur í sjóntaugardoppu (1). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá brisbólgu hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum komu fyrir 3 tilvik ofskömmunar fyrir slysi. Öll átta þau sér stað hjá börnum sem fengu allt að fimmfaldan ráðlagðan sólarhringskammt vórikónazóls í bláæð. Greint var frá einu tilviki af ljósfælni sem stóð í 10 mínútur.

Ekkert mótefni gegn vórikónazóli er þekkt.

Úthreinsun vórikónazóls með blóðskilun er 121 ml/mín. Úthreinsun hjálparefnis innrennslislyfsins SBECD með blóðskilun er 55 ml/mín. Við ofskömmun getur blóðskilun gagnast til að fjarlægja vórikónazól og SBECD úr líkamanum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), tríazólafleiður, ATC flokkur: J02AC03.

Verkunarháttur

Vórikónazól er sveppalyf úr flokki tríazól lyfja. Aðal verkunarháttur vórikónazóls er hindrun afmetýleringar 14 α -lanósteróls af völdum cýtókróms P450, en það er nauðsynlegt skref í framleiðslu ergósteróls hjá sveppum. Uppsöfnun 14 α -metýlsteróla helst í hendur við tap ergósteróls úr frumuhimnu sveppsins og gæti verið orsök sveppadrepani áhrifa vórikónazóls. Sýnt hefur verið að vórikónazól er sértækara fyrir cýtókróm P450 úr sveppum en ýmis cýtókróm P450 ensímkerfi úr spendýrum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í 10 meðferðarrannsóknum var miðgildi meðal blóðþéttni hjá þátttakendum í öllum rannsóknum 2.425 ng/ml (fjórðungsvikmörk 1.193 til 4.380 ng/ml) og miðgildi hámarks blóðþéttni 3.742 ng/ml (fjórðungsvikmörk 2.027 til 6.302 ng/ml). Í meðferðarrannsóknum reyndust ekki vera jákvæð tengsl milli meðal-, hámarks- og lágmarksþéttni vórikónazóls og virkni og þetta samband hefur ekki verið rannsakað í fyrirbyggjandi meðferðarrannsóknum.

Athugun á lyfjahvarfa/lyfhrifa niðurstöðum úr klínískum rannsóknum benti til jákvæðra tengsla milli plasmáþéttni vórikónazóls og bæði óeðlilegra niðurstaðna lifrarprófa og sjóntruflana. Skammtaáðlögun hefur ekki verið könnuð í rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferðum.

Verkun og öryggi

Í *in vitro* er vórikónazól breiðvirkt sveppalyf með mikla verkun gegn *Candida* tegundum (þar á meðal flúkónazól ónæmum *C. krusei* og ónæmum stofnum *C. glabrata* og *C. albicans*) og með sveppadrepani verkun gegn öllum *Aspergillus* tegundum sem hafa verið prófaðar. Auk þess hefur vórikónazól sýnt *in vitro* sveppadrepani verkun gegn nýjum og vaxandi (emerging) sveppasjúkdómsvöldum, þar með töldum *Scedosporium* eða *Fusarium* sem hafa takmarkað næmi fyrir þekktum sveppalyfjum.

Sýnt hefur verið fram á verkun, skilgreind sem full svörun eða svörun að hluta til gegn *Aspergillus* spp. þar á meðal *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., þar á meðal *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* og takmörkuðum fjölda *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, og *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., þar á meðal *S. apiospermum*, *S. prolificans* og *Fusarium* spp.

Aðrar sveppasýkingar sem voru meðhöndlaðar (oft annaðhvort með svörun að hluta eða fulla svörun) voru einangruð tilvik af *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. þar á meðal *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. þar með taldar sýkingar af völdum *T. beigeli*.

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt fram á virkni gegn klínískum stofnum af *Acremonium* spp., *Alternaria* spp. *Bipolaris* spp. *Cladophialophora* spp. og *Histoplasma capsulatum* og var vöxtur flestra stofna hindraður með vórikónazóli í styrkleikanum 0,05 til 2 µg/ml.

Sýnt hefur verið fram á virkni *in vitro* gegn eftirfarandi sjúkdómsvöldum en klínískt mikilvægi þess er óljóst: *Curvularia* spp. og *Sporothrix* spp.

Næmismörk

Áður en meðferð hefst á að taka sýni til ræktunar og annarra rannsókna (mótefnaþælingar, vefjameinafræði) til að einangra og staðreyna orsakavaldinn. Meðferð má hefja áður en niðurstöður þeirra rannsókna liggja fyrir en um leið og niðurstöður eru ljósar á að aðlaga meðferð samkvæmt þeim.

Þær tegundir sem oftast valda sýkingum hjá mönnum eru m.a. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* og *C. krusei*, en lágmarksheftistyrkur (MIC) vórikónazóls fyrir allar þessar tegundir er venjulega minni en 1 mg/l.

Hins vegar eru *in vitro* áhrif vórikónazóls ekki eins gegn öllum *Candida* tegundum. Einkum er lágmarksheftistyrkur vórikónazóls fyrir flúkónazól ónæma stofna (isolates) *C. glabrata* hlutfallslega hærrí en fyrir flúkónazól næma stofna. Því skal reyna eftir fremsta megni að greina um hvaða *Candida* tegund er að ræða. Ef aðferðir til næmisprófana fyrir sveppalyfjum eru tiltækar má túlka niðurstöður lágmarksheftistyrks með hliðsjón af viðmiðum næmismarkna sem ákvörðuð eru af Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Næmismörk EUCAST

Tegundir <i>Candida</i>	Næmismörk lágmarksheftistyrks (mg/l)	
	≤Næmi	>Ónæmi
<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	Ekki eru fyrirliggjandi næg gögn	
<i>Candida krusei</i> ³	Ekki eru fyrirliggjandi næg gögn	
Aðrar <i>Candida</i> tegundir. ⁴	Ekki eru fyrirliggjandi næg gögn	

¹ Stofnar með lágmarksheftistyrksgildi yfir viðmiðunarmörkum eru mjög sjaldgæfir, eða ekki hefur verið greint frá þeim. Endurtaka verður greiningu og næmisprófanir á öllum slíkum stofnum og ef niðurstöðurnar eru staðfestar verður að senda viðkomandi stofna á viðmiðunarrannsóknarstofu.

² Í klínískum rannsóknum var svörun við vórikónazóli hjá sjúklingum með *C. glabrata* sýkingar 21% minni en *C. albicans*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis*. Smávægileg aukning varð á ónæmi *C. glabrata* fyrir vórikónazóli samkvæmt *in vitro* upplýsingum.

³ Í klínískum rannsóknum var svörun við vórikónazóli í *C. krusei* sýkingartilvikum sambærileg við svörun í *C. albicans*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* sýkingartilvikum. Hins vegar, þar sem aðeins voru 9 tilvik tiltæk fyrir EUCAST greiningu eru ekki fyrirliggjandi næg gögn á þessum tímapunkti til að ákvarða klínísk næmismörk fyrir *C. krusei*.

⁴ EUCAST hefur ekki ákvarðað viðmið fyrir næmismörk vórikónazóls óháð tegund (non-species).

Klínísk reynsla

Árangur í þessum kafla er skilgreindur sem full svörun eða svörun að hluta til.

Aspergillus sýkingar – árangur hjá sjúklingum með ýrumyglusýkingar og slæmar batahorfur

Vórikónazól hefur *in vitro* sýnt sveppadeyðandi áhrif á *Aspergillus* spp. Sýnt var fram á árangur vórikónazóls og áhrif á lifun samanborið við amfóterísín B meðferð sem fyrsta meðferð á ífarandi ýrumyglusýkingar í opinni fjölsetra slembivalsrannsókn með 277 sjúklingum með ónæmisbælingu sem meðhöndlaðir voru í 12 vikur. Vórikónazól var gefið í bláæð með 6 mg/kg hleðsluskammti á 12 klukkustunda fresti fyrstu 24 klukkustundirnar og síðan 4 mg/kg viðhaldsskammti á 12 klukkustunda fresti í a.m.k. 7 daga. Eftir það var hægt að breyta meðferð í lyfjaform til inntöku í 200 mg skömmtum á 12 klukkustunda fresti. Miðgildi lengdar meðferðar með vórikónazóli í æð var 10 dagar (á bilinu 2-85 dagar). Eftir meðferð með vórikónazóli í bláæð var miðgildi lengdar meðferðar með vórikónazóli til inntöku 76 dagar (á bilinu 2-232 dagar).

Viðunandi svörun (full eða svörun að hluta til varðandi öll einkenni sem rekja mátti til sýkingarinnar og breytingar sem sást með röntgenmyndum eða berkjuspjallun við upphaf rannsóknarinnar) sást hjá 53% af sjúklingum sem fengu vórikónazól samanborið við 31% sem fengu samanburðarmeðferð. Hlutfall lifunar eftir 84 sólarhringa eftir vórikónazólmeðferð var tölfræðilega marktækt hærra en hlutfall lifunar eftir samanburðarmeðferðina og kostir vórikónazóls voru klínískt og tölfræðilega marktækt meiri bæði varðandi lengd lifunar og þann tíma sem leið þar til hætta þurfti meðferð vegna eiturráhrifa.

Þessi rannsókn staðfesti niðurstöður úr fyrri framskyggjri rannsókn þar sem niðurstöður voru jákvæðar hjá sjúklingum með slæmar batahorfur vegna áhættuþátta, m.a. hýsilssótt (graft-versus-host disease) og einkum sýkingar í heila (þar sem dánartíðni er yfirleitt nálægt 100%).

Í þessum rannsóknum tóku þátt sjúklingar með ýrumyglusýkingu í heila, skútum (sinus) og lungum og dreifðar ýrumyglusýkingar, sem voru með ígræddan beinmerg eða líffæri, illkynja blóðsjúkdóma, krabbamein og alnæmi.

Candidasýkingar í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með daufkyrningafæð

Virgni vórikónazól sem fyrsta meðferð við candidasýkingum í blóði var borin saman við meðferð með amfóterísín B fylgt eftir með flúkónazólmeðferð í opinni samanburðarrannsókn. Þrjúhundruð og sjötíu sjúklingar án daufkyrningarfæðar (eldri en 12 ára) með staðfesta candidasýkingu í blóði tóku þátt í rannsókninni, þar af fengu 248 vórikónazólmeðferð. Níu einstaklingar í vórikónazól hópnum og fimm í hópnum sem fékk amfóterísín B og síðan flúkónazól voru einnig með sýkingar staðfestar með sveppaprófunum í djúpum vefjum. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi voru útilokaðir frá rannsókninni. Í báðum hópnum var miðgildi meðferðartímans 15 sólarhringar. Í frumgreiningu var árangur, samkvæmt niðurstöðum matsnefndar, óvitandi um meðferðina (Data Review Committee (DRC) blinded to medication) skilgreindur sem hjöðnun/bati allra klínískra einkenna og merkja um sýkingu með upprætingu candida úr blóði og sýktum djúpum vefjum 12 vikum eftir að meðferð lauk. Samkvæmt skilgreiningu þar meðferðin ekki árangur hjá sjúklingum sem ekki var lagt mat á 12 vikum eftir að meðferð lauk. Í þessari rannsókn kom fram árangur hjá 41% sjúklinga í báðum hópnum.

Í síðari greiningu, sem notaði DRC niðurstöður úr síðustu mælanlegu tímapunktum (við lok meðferðar, eða 2, 6 eða 12 vikum eftir að meðferð lauk) við mat sitt á svörun kom árangur fram hjá 65% í vórikónazól hópnum og 71% hjá hópnum sem fékk amfóterísín B og síðan flúkónazól. Árangur að mati rannsóknaraðila við hvern þessara tímapunkta er sýndur í eftirfarandi töflu.

Tími	Vórikónazól (N= 248)	Amfóterisín B → flúkónazól (N=122)
Við lok meðferðar	178 (72%)	88 (72%)
2 vikum eftir að meðferð lauk	125 (50%)	62 (51%)
6 vikum eftir að meðferð lauk	104 (42%)	55 (45%)
12 vikum eftir að meðferð lauk	104 (42%)	51 (42%)

Alvarlegar erfiðar candidasýkingar

Rannsóknin tók til 55 sjúklinga með alvarlegar erfiðar candidasýkingar (þ.m.t. candidasýkingar í blóði, dreifðar og aðrar ífarandi candidasýkingar), þar sem fyrri sveppalyfjameðferð, einkum flúkónazól, hafði ekki borið árangur. Góður árangur náðist hjá 24 sjúklingum (full svörun hjá 15 og svörun að hluta til hjá 9). Við sýkingum af völdum annarra flúkónazólónæmra *Candida* tegunda en *C. albicans* náðist góður árangur hjá 3/3 *C. krusei* (full svörun), og 6/8 *C. glabrata* (5 full svörun, 1 svörun að hluta til). Klínísku niðurstöðurnar voru studdar af takmörkuðum upplýsingum um næmi.

Sýkingar af völdum *Scedosporium* og *Fusarium*

Sýnt hefur verið fram á að vórikónazól hefur virkni gegn eftirfarandi sjaldgæfum meinvirkum sveppum:

Scedosporium spp.: Góður árangur náðist með vórikónazólmeðferð hjá 16 (full svörun hjá 6, svörun að hluta hjá 10) af 28 sjúklingum með *S. apiospermum* og hjá 2 (svörun að hluta hjá báðum) af 7 sjúklingum með *S. prolificans* sýkingu. Til viðbótar náðist árangur hjá 1 af 3 sjúklingum með sýkingar orsakaðar af meira en einni tegund þar á meðal *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Góður árangur náðist hjá 7 (full svörun hjá 3 og svörun að hluta hjá 4) af 17 sjúklingum sem fengu vórikónazólmeðferð. Af þessum 7 sjúklingum voru 3 með augnsýkingu, 1 með skútasýkingu (sinus) og 3 með dreifða sýkingu. Fjórir aðrir sjúklingar með *fusarium*-sýkingar m voru með sýkingar völdum fleiri tegunda og hjá tveimur þeirra bar meðferðin árangur.

Meirihluti þeirra sjúklinga sem fengu vórikónazólmeðferð vegna þessara sjaldgæfu sýkinga sem greint er frá hér að ofan þoldu ekki eða svöruðu ekki fyrri sveppameðferð.

Fyrsta fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingu – verkun hjá sjúklingum með ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna, án áður staðfestar eða grunaðrar ífarandi sveppasýkingar

Vórikónazól var borið saman við ítrakónazól sem fyrsta fyrirbyggjandi meðferð í opinni, fjölsetra samanburðarrannsókn hjá fullorðnum og unglíngum eftir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, án áður staðfestar eða grunaðrar ífarandi sveppasýkingar. Árangur var skilgreindur sem geta til að halda áfram fyrirbyggjandi meðferð með rannsóknarlyfinu í 100 daga eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (án hlés í >14 daga) og lifun með enga staðfesta eða grunaða sveppasýkingu í 180 daga eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Breytta þýðið sem ætlunin var að meðhöndla náði yfir 465 sjúklinga með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna þar sem 45% sjúklinganna voru með brátt kyrningahvítblæði. Af öllum sjúklingunum voru 58% þeirra á mergeyðandi undirbúningsmeðferð. Fyrirbyggjandi meðferð með rannsóknarlyfinu var hafin strax eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna: 224 fengu vórikónazól og 241 fengu ítrakónazól. Miðgildi fyrir lengd fyrirbyggjandi meðferðar með rannsóknarlyfinu var 96 dagar fyrir vórikónazól og 68 dagar fyrir ítrakónazól í breytta þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla.

Í töflunni hér á eftir er árangur sýndur sem og aðrir aukaendapunktur:

Endapunktur rannsóknar	Vórikónazól N=224	Ítrakónazól N=241	Mismunur í hlutföllum og 95% öryggisbilið (CI)	P-gildi
Árangur á degi 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**

Árangur á degi 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Lauk a.m.k. 100 dögum í fyrirbyggjandi meðferð með rannsóknarlyfi	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Lifði til dags 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu meðan rannsóknarlyfið var notað	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Aðalendapunktur rannsóknarinnar

** Mismunur í hlutföllum, á 95% öryggisbilinu og p-gildum sem fékkst eftir leiðréttingu fyrir slembiröðun

Gegnumbrotshlutfallið fyrir ífarandi sveppasýkingu til dags 180 og aðalendapunktur rannsóknarinnar, sem er árangur á degi 180, hjá sjúklingum með brátt kyningahvítblæði annars vegar og á mergeyðandi undirbúningsmeðferð hins vegar, er sett fram í töflunni hér á eftir, í þessari röð:

Brátt kyningahvítblæði

Endapunktur rannsóknar	Vórikónazól (N=98)	Ítrakónazól (N=109)	Mismunur í hlutföllum og 95% öryggisbilið (CI)
Ífarandi gegnumbrots sveppasýkingar – dagur 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Árangur á degi 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikmörkum

***Mismunur í hlutföllum, á 95% öryggisbilinu sem fékkst eftir leiðréttingu fyrir slembiröðun

Mergeyðandi undirbúningsmeðferðir

Endapunktur rannsóknar	Vórikónazól (N=125)	Ítrakónazól (N=143)	Mismunur í hlutföllum og 95% öryggisbilið (CI)
Ífarandi gegnumbrots sveppasýkingar – dagur 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Árangur á degi 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikmörkum

*** Mismunur í hlutföllum, á 95% öryggisbilinu sem fékkst eftir leiðréttingu fyrir slembiröðun

Önnur fyrirbyggjandi meðferð gegn ífarandi sveppasýkingu – verkun hjá sjúklingum með ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna með áður staðfestri eða grunaðri ífarandi sveppasýkingu

Vórikónazól var rannsakað sem önnur fyrirbyggjandi meðferð í opinni, fjölsetra rannsókn án samanburðar á fullorðnum með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, með áður staðfestri eða grunaðri ífarandi sveppasýkingu. Aðalendapunkturinn var hlutfallið fyrir staðfesta og grunaða ífarandi sveppasýkingu sem komu fram fyrsta árið eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Breytta þýðið sem ætlunin var að meðhöndla náði yfir 40 sjúklinga sem höfðu fengið ífarandi sveppasýkingu áður, þ.m.t. 31 með ýrumyglu (aspergillosis), 5 með hvítsveppasýki (e. candidiasis) og 4 með aðrar ífarandi sveppasýkingar. Miðgildi fyrir lengd fyrirbyggjandi meðferðar með rannsóknarlyfinu var 95,5 dagar í breytta þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla.

Staðfestar eða grunaðar ífarandi sveppasýkingar komu fram hjá 7,5% (3/40) sjúklinga á fyrsta árinu eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma, þ.m.t. ein candidasýking, ein af völdum scedosporiosis (báðar bakslag vegna fyrri ífarandi sveppasýkinga) og ein okmygla (e. zygomycosis). Lifunarhlutfallið á degi

180 var 80,0% (32/40) og 70,0% (28/40) eftir eitt ár.

Meðferðarlengd

Í klínískum rannsóknum fengu 705 sjúklingar voríkónazólmeðferð í meira en 12 vikur og 164 sjúklingar í meira en 6 mánuði.

Börn

Fimmtíu og þrjár sjúklingar á aldrinum 2 til <18 ára voru meðhöndlaðir með voríkónazóli í tveimur framsýnum, opnum, fjölsetra, klínískum rannsóknum án samanburðar. Ein rannsókn tók til 31 sjúklings með hugsanlega, staðfesta eða líklega ífarandi aspergillus sveppasýkingu (IA), þar af höfðu 14 sjúklingar staðfesta eða líklega ífarandi aspergillus sveppasýkingu og voru teknir með í MITT virknigreiningarnar. Í seinni rannsókninni voru 22 sjúklingar með ífarandi hvítsveppasýkingar (candidiasis), þ.m.t. blóðsýkingu af völdum hvítsveppa (ICC) og hvítsveppasýkingu í vélinda (EC) sem kröfðust annaðhvort frum- eða björgunarmeðferðar, af þeim voru 17 teknir með í MITT virknigreiningarnar. Hjá sjúklingum með IA var heildarsvörunartíðni á heimsvísu 64,3% (9/14) í viku 6, heildarsvörunartíðni á heimsvísu var 40% (2/5) hjá sjúklingum 2 til <12 ára og 77,8% (7/9) hjá sjúklingum 12 til <18 ára. Hjá sjúklingum með ICC var heildarsvörunartíðni á heimsvísu við lok meðferðar 85,7% (6/7) og hjá sjúklingum með EC var heildarsvörunartíðni á heimsvísu við lok meðferðar 70% (7/10). Heildarsvörunartíðni (ICC og EC samanlagt) var 88,9% (8/9) fyrir 2 til <12 ára og 62,5% (5/8) fyrir 12 til <18 ára.

Klínískar rannsóknir á QTc-bili

Gerð var slembiröðuð og víxluð rannsókn á stökum skömmtum með samanburði við lyfleysu, til að meta áhrif á QTc-bil hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, með þremur skammtastærðum af voríkónazóli og ketakónazóli til inntöku. Eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum af lyfleysu var hámarks lenging á QTc frá upphafsgildi eftir 800 mg skammt af voríkónazóli að meðaltali 5,1 msek; 4,8 msek eftir 1.200 mg skammt og 8,2 msek eftir 1.600 mg skammt, en 7,0 msek eftir 800 mg skammt af ketakónazóli. Enginn þátttakandi varð fyrir meiri lengingu á QTc frá upphafsgildi en ≥ 60 msek. Enginn varð fyrir því að bilið yrði lengra en 500 msek, sem er viðmiðunargildi fyrir það sem skiptir máli klínískt.

5.2 Lyfjahvörf

Almenn lýsing

Lyfjahvörf voríkónazóls hafa verið ákvörðuð í heilbrigðum einstaklingum, sérstökum hópum og sjúklingum. Sjúklingar sem eru í aukinni hættu að fá ýrumyglusýkingar (aðallega sjúklingar með illkynja æxli í eitlum eða blóðmyndandi vef) fengu 200 mg eða 300 mg í inntöku tvisvar sinnum á sólarhring í 14 sólarhringa og reyndust lyfjahvörf þeirra sambærileg við lyfjahvörf heilbrigðra einstaklinga hvað varðar hraða og áreiðanleika frásogs, uppsöfnun og hversu ólínuleg þau eru.

Lyfjahvörf voríkónazóls eru ólínuleg vegna mettunar á umbrotum. Útsetning jókst hlutfallslega meira en sem nam skammtaaukningunni. Það er áætlað að aukning á skammti til inntöku úr 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring leiði að meðaltali til 2,5 faldrar aukningar á útsetningu (AUC τ). Með 200 mg viðhaldsskammti til inntöku (eða 100 mg fyrir sjúklinga sem vega minna en 40 kg) fæst svipuð útsetning fyrir voríkónazóli og með 3 mg/kg, gefið í bláæð. Með 300 mg viðhaldsskammti til inntöku (eða 150 mg fyrir sjúklinga sem vega minna en 40 kg) fæst svipuð útsetning fyrir voríkónazóli og með 4 mg/kg, gefið í bláæð. Stöðug blóðþéttni næst á innan við 24 klukkustundum þegar ráðlagðir hleðsluskammtar eru gefnir annaðhvort til inntöku eða í æð. Ef hleðsluskammtur er ekki gefinn valda skammtar gefnir tvisvar sinnum á sólarhring uppsöfnun og stöðug blóðþéttni næst hjá meirihluta sjúklinga á sjötta degi.

Frásog

Vórikónazól frásogast hratt og nær algerlega eftir inntöku, hámarksþéttni í plasma (C_{max}) næst 1-2 klst. eftir töku. Aðgengi vórikónazóls eftir inntöku er áætlað um það bil 96%. Þegar endurteknir skammtar vórikónazóls eru teknir samtímis fituríkri fæðu minnkar C_{max} um 34% og AUC_{τ} um 24%. Breytingar á sýrustigi maga hafa ekki áhrif á frásog vórikónazóls.

Dreifing

Við stöðuga blóðþéttni er dreifingarrúmmál vórikónazóls áætlað 4,6 l/kg, sem bendir til mikillar dreifingar til vefja. Próteinbinding í plasma er áætluð 58%. Sýni úr heila-og mænuvökva 8 sjúklinga sem fengu lyfið sem úrræði þegar önnur meðferð brást (compassionate programme) sýndu mælanlegt magn vórikónazóls hjá öllum sjúklingum.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að vórikónazól er umbrotið af cytókróm P450 lifrarísóensímum, CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4.

Mismunur á lyfjahvörfum vórikónazól á milli einstaklinga er mikill.

Rannsóknir *in vivo* benda til þess að CYP2C19 sé mikilvægt ensím í umbroti vórikónazóls. Þetta ensím er erfðafræðilega fjölbreytt, t.d. má búast við því að umbrot sé lítið hjá 15-20% Asíubúa (poor metabolisers). Hjá hvítum mönnum og svörtum er algengi lítils umbrots hins vegar 3-5%. Rannsóknir á heilbrigðum einstaklingum, hvítum og japönskum hafa sýnt fram á að hjá einstaklingum þar sem umbrot er lítið er vórikónazól útsetning (AUC_{τ}) að meðaltali fjórfalt hærra en hjá arfhreinum einstaklingum þar sem umbrot er mikið (extensive metabolisers). Hjá arfblendnum einstaklingum þar sem umbrot eru mikil er útsetning vórikónazóls að meðaltali tvöfalt meiri en hjá þeim sem eru arfhreinir og með mikil umbrot.

Aðalumbrotsefni vórikónazóls er N-oxíð, sem er um 72% af geislamerktum umbrotsefnum í plasma. Þetta umbrotsefni hefur mjög litla virkni gegn sveppum og á því ekki þátt í heildarverkun vórikónazóls.

Brotthvarf

Vórikónazól er skilið út með umbroti í lifur og minna en 2% af skammti skilst út óbreytt í þvagi.

Eftir gjöf geislamerks skammts vórikónazóls fundust um það bil 80% af geislavirkninni í þvagi eftir endurtekna gjöf í æð og um það bil 83% eftir inntöku endurtekinna skammta. Meirihluti (>94%) af geislamerktum skammti skilst út á fyrstu 96 klukkustundunum eftir gjöf hvort heldur sem er eftir inntöku eða inndælingu í æð.

Lokahelmingunartími vórikónazóls er háður skammti og er u.þ.b. 6 klst. eftir gjöf 200 mg skammts (til inntöku). Vegna þess að lyfjahvörf eru ekki línuleg, skýrir endanlegur helmingunartími hvorki uppsöfnun né brotthvarf vórikónazóls.

Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum sjúklinga

Kyn

Rannsókn á endurteknum skömmtum til inntöku sýndi að hjá heilbrigðum ungum konum var C_{max} 83% hærra og AUC_{τ} 113% hærra en hjá heilbrigðum ungum körlum (18-45 ára). Sama rannsókn sýndi engan marktækan mun á C_{max} og AUC_{τ} hjá heilbrigðum eldri körlum og heilbrigðum eldri konum (≥ 65 ára).

Í klínískum rannsóknum var skömmtum ekki breytt eftir kyni. Öryggi og plasmabéttni er sú sama hjá konum og körlum og því ekki talin ástæða til að breyta skömmtum eftir kyni.

Aldraðir

Rannsókn á endurteknum skömmtum til inntöku sýndi að C_{max} er 61% hærra og AUC_{τ} er 86% hærra hjá heilbrigðum eldri körlum (65 ára og eldri) en hjá heilbrigðum ungum körlum (18-45 ára). Enginn marktækur munur var hins vegar á C_{max} og AUC_{τ} hjá heilbrigðum eldri konum (≥ 65 ára) og hjá ungum heilbrigðum konum (18-45 ára).

Í meðferðarrannsóknum var skömmtum ekki breytt með tilliti til aldurs. Fylgni milli plasmabéttni og aldurs kom fram. Öryggi voríkónazóls var hliðstætt hjá eldri og yngri sjúklingum og því ekki talin þörf á að breyta skömmtum fyrir þá eldri (sjá kafla 4.2).

Börn

Ráðlagðir skammtar handa börnum og unglingum eru byggðir á greiningu á niðurstöðum úr rannsóknum á lyfjahvörfum hjá 112 ónæmisbældum sjúklingum á aldrinum 2 til <12 ára og 26 ónæmisbældum sjúklingum á aldrinum 12 til <17 ára. Í 3 rannsóknum á lyfjahvörfum hjá börnum var lagt mat á endurtekna 3, 4, 6, 7 eða 8 mg/kg skammta í bláæð tvisvar sinnum á sólarhring og endurtekna 4 mg/kg, 6 mg/kg og 200 mg skammta til inntöku (mixtúrukyrni). Í einni rannsókn á lyfjahvörfum hjá unglingum var lagt mat á 6 mg/kg hleðsluskammta í bláæð tvisvar á sólarhring á 1. degi sem fylgt var eftir með 4 mg/kg skammti í bláæð tvisvar á sólarhring og 300 mg töflum til inntöku tvisvar á sólarhring. Meiri einstaklingsbreytileiki sást hjá börnum en hjá fullorðnum.

Samanburður á upplýsingum um lyfjahvörf hjá börnum og fullorðnum benti til þess að ætluð heildarútsetning (AUC_{τ}) hjá börnum eftir gjöf 9 mg/kg hleðsluskammts í bláæð væri sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum eftir 6 mg/kg hleðsluskammt í bláæð. Ætluð heildarútsetning hjá börnum eftir 4 og 8 mg/kg viðhaldsskammt í bláæð tvisvar á sólarhring var sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum eftir 3 og 4 mg/kg skammt í bláæð tvisvar á sólarhring, í þeirri röð. Ætluð heildarútsetning hjá börnum eftir 9 mg/kg (að hámarki 350 mg) viðhaldsskammt til inntöku tvisvar á sólarhring var sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum eftir 200 mg skammt til inntöku tvisvar á sólarhring. 8 mg/kg skammtur í bláæð veldur u.þ.b. tvöfaldri útsetningu voríkónazóls miðað við 9 mg/kg skammt til inntöku.

Þörf fyrir stærri viðhaldsskammta í bláæð hjá börnum en fullorðnum endurspeglar meiri brotthvarfsgetu hjá börnum vegna hærra hlutfalls lifrarþyngdar af líkamspyngd. Hins vegar getur aðgengi eftir inntöku verið takmarkað hjá börnum með vanfrásog og mjög litla líkamspyngd miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með gjöf voríkónazóls innrennslislyfs.

Hjá meirihluta unglunga var útsetning voríkónazóls sambærileg við það sem sást hjá fullorðnum við sömu skammtastærðir. Hjá sumum yngri og léttari unglingum sást hins vegar minni útsetning voríkónazóls en hjá fullorðnum. Líklegt er að umbrot voríkónazóls hjá þessum einstaklingum séu líkari því sem sjást hjá börnum en hjá fullorðnum. Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum ættu 12 til 14 ára unglingar sem vega minna en 50 kg að fá sömu skammta og börn (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með meðalskerta/alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $>2,5$ mg/dl), safnast hjálparefni lyfjaformsins, SBECD, upp (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Eftir inntöku eins skammts (200 mg) reyndist AUC 233% hærra hjá einstaklingum með væga til í meðallagi alvarlega alvarlega skorpulifur (Child-Pugh A og B) en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Skert lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á próteinbindingu vorikónazóls.

Í rannsókn þar sem endurteknir skammtar til inntöku voru gefnir, var AUC_{τ} svipað hjá einstaklingum með í meðallagi alvarlega skorpulifur (Child-Pugh B) sem fengu 100 mg viðhaldsskammt tvisvar sinnum á sólarhring og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem fengu 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Engar upplýsingar eru fyrirhagandi um lyfjahvörf vorikónazóls hjá sjúklingum með alvarlega skorpulifur (Child-Pugh C) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eituráhrifum vorikónazóls við endurtekna skammta sýndu að lifrin er marklíffæri. Eituráhrif á lifur urðu við svipaða plasmaþéttni og verður hjá mönnum við venjulega skammta, það sama á við um notkun annarra sveppalyfja. Smávægileg breyting í nýrnahettum kom fram hjá rottum, músum og hundum þegar vorikónazól var notað. Hefðbundnar rannsóknir varðandi öryggi, eituráhrif á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrif, sýndi ekki fram á sérstaka hættu hjá mönnum.

Í æxlunarrannsóknum kom í ljós að vorikónazól veldur vansköpun hjá rottum og eituráhrifum á fósturvísi hjá kanínum við svipaða þéttni og verður hjá mönnum við venjulega skammta. Í fyrir- og eftirburðarrannsókn sem var gerð á rottum þar sem útsetning var lægri en hjá mönnum við venjulega skammta, varð meðgangan og fæðing lengri og gotið varð erfitt hjá þeim en það leiddi til dauða móður og aukningar á burðarmálsdauða. Þessi áhrif á fæðingu fara hugsanlega eftir tegundasértækum verkunarhætti, sem felur í sér lækun á östradíóli og eru í samræmi við það sem sést hefur eftir gjöf annarra azól sveppalyfja. Gjöf vorikónazóls olli engri skerðingu á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum við útsetningu svipaða þeirri sem næst með lækningalegum skömmtum hjá mönnum.

Forklínískar upplýsingar um hjálparefni innrennslisstofnsins, SBECD, byggðar á rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta sýna að aðaláhrif þess eru á frymisbólumyndun í þvagrás og örvun gleypifruma (macrophage) í lifur og lungum. GPM-próf (guinea pig maximisation test) var jákvætt og því ætti að hafa hugsanleg ofnæmisvaldandi áhrif innrennslislyfsins í huga við ávísun þess. Staðlaðar rannsóknir varðandi eituráhrif SBECD á erfðafni og æxlun sýndu ekki fram á sérstaka hættu hjá mönnum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum SBECD hafa ekki verið gerðar. Sýnt hefur verið fram á að óhreinindi sem eru til staðar í SBECD sé alkýlerandi stökkbreytandi efni sem valdi krabbameini í nagdýrum. Líta verður á þessi óhreinindi sem mögulegan krabbameinsvaldandi þátt hjá mönnum. Þess vegna á meðferð með innrennslislyfinu ekki að vara lengur en í 6 mánuði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súlfóbútýleterbetacyklódextrín natríum (SBECD).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Þegar innrennslisgjöf Voriconazole Hikma er lokið, má nota slönguna til innrennslis annarra lyfja sem eru gefin sem innrennsli.

Blóðhlutar og skammtíma innrennsli af elektrólýtabykkni

Truflanir á saltajafnvægi svo sem blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun og blóðkalsíumlækkun skal leiðrétta áður en meðferð með vorikónazóli hefst (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4). Ekki má gefa Voriconazole Hikma samtímis blóðhlutum eða skammtíma innrennsli af elektrólýtabykkni, jafnvel þó svo að innrennsli sé um tvær aðskildar slöngur.

Næring í æð

Ekki þarf að stöðva næringu í æð (Total parenteral nutrition (TPN)), þegar Voriconazole Hikma er ávísað, en næringuna þarf að gefa sem innrennsli um aðskilda slöngu. Ef innrennsli er um fjölrása æðalegg þarf að gefa næringu í æð um aðra rás en þá sem Voriconazole Hikma er gefið um. Ekki má þynna Voriconazole Hikma með 4,2% natríumbíkarbónat innrennslislyfi. Samrýmanleiki við aðra styrkleika er óþekktur.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 36 klst. við 2-8°C.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynnta innrennslislausna í 36 klst. við 2-8°C og síðan í 3 klst við herbergishita.

Til að koma í veg fyrir örverumengun á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef lausnin er ekki notuð strax er geymslutíminn og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda og geymslutíminn á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2-8°C (í kæli) nema ef blöndun hefur farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

30 ml glært hettuglas úr gleri af tegund I, með tappa úr klóróbútýlgúmmí, innsiglað með álhettu með flípa úr rauðu plasti. Pakkningar með 1 eða 5 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Duftið er leyst upp með annað hvort 19 ml af vatni fyrir stungulyf, eða 19 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn, þannig að 20 ml af tæru þykkní sem inniheldur 10 mg/ml af vórikónazóli náist úr glasinu. Ráðlagt er að nota staðlaða 20 ml sprautu (ekki sjálfvirka) til að vera viss um að nákvæmt magn (19,0 ml) af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn sé dregið upp.

Eftir að lyfið hefur verið blandað með 19 ml af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn á lausnin að vera tær.

Lyfið í hettuglasinu er einnota og ónotaðri lausn á að fleygja. Aðeins á að nota tæra lausn, sem er laus við agnir.

Fyrir gjöf er það magn af lausninni sem nota á bætt út í innrennslislyf sem mælt er með (sjá eftirfarandi lista) þannig að lokastyrkur vorikónazól lausnarinnar verði 0,5-5 mg/ml.

Rúmmál sem þarf af Voriconazole Hikma þykkni 10 mg/ml

Líkamsþyngd (kg)	Rúmmál sem þarf af Voriconazole Hikma þykkni (10 mg/ml) :				
	3 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	4 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	6 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	8 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	9 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)
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)	14,0ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0ml (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)	-	

Uppleysta lausn má þynna með:

Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf
 Natríumlaktat innrennslislyf
 5% glúkósa og Ringerlaktat innrennslislyf
 5% glúkósa og 0,45% natríumklóríð innrennslislyf
 5% glúkósa innrennslislyf
 5% glúkósa í 20 mEq. kalíumklóríð innrennslislyf
 0,45% natríumklóríð innrennslislyf
 5% glúkósa og 0,9% natríumklóríð innrennslislyf.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1004/001 pakkning með 1 stk

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27 maí 2015

Dagsetning síðustu endurnýjunar:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Bretland

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.>

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

- Bæklingur fyrir heilbrigðisstarfsfólk með spurningum og svörum um ljóseiturhrif, flöguþekjukrabbamein og eiturverkanir á lifur;

- Leiðbeinir heilbrigðisstarfsfólki um hættuna á ljóseiturhrifum, flöguþekjukrabbameini í húð og eiturverkunum á lifur sem tengist notkun vórikónazóls.
 - Veitir heilbrigðisstarfsfólki ráðleggingar um hvernig eigi að fylgjast með þessari hættu og takast á við hana.
 - Minnir heilbrigðisstarfsfólk á að nýta sér gátlistann fyrir heilbrigðisstarfsfólk og öryggiskort sjúklings og hvernig megi nálgast fleiri afrit.
- Gátlisti fyrir heilbrigðisstarfsfólk um ljóseiturhrif, flöguþekjukrabbamein og eiturverkanir á lifur:
 - Minnir heilbrigðisstarfsfólk á hættuna á ljóseiturhrifum, flöguþekjukrabbameini í húð og eiturverkunum á lifur sem tilkynnt hefur verið um við notkun vórikónazóls.
 - Veitir heilbrigðisstarfsfólki ráðleggingar um hvernig eigi að fylgjast með þessari hættu og takast á við hana.
 - Minnir heilbrigðisstarfsfólk á að ræða við sjúklinginn/ummönnunaraðila um hættuna á ljóseiturhrifum/flöguþekjukrabbameini í húð og eiturverkunum á lifur, hvaða einkenna eigi að leita og hvernig og hvenær skuli leita tafarlausrar læknisaðstoðar.
 - Minnir heilbrigðisstarfsfólk á að afhenda sjúklingnum öryggiskort sjúklings.
 - Öryggiskort sjúklings fyrir ljóseiturhrif og flöguþekjukrabbamein:
 - Minnir sjúklinga á hættuna á ljóseiturhrifum og flöguþekjukrabbameini í húð.
 - Minnir sjúklinga á það hvenær og hvernig þeir eigi að tilkynna viðkomandi einkenni um ljóseiturhrif og húðkrabbamein.
 - Minnir sjúklinga á að gera ráðstafanir til að lágmarka hættuna á húðviðbrögðum og flöguþekjukrabbameini í húð (með því að forðast beint sólarljós, nota sólarvörn og klæðast hlífðarfatnaði) og láta heilbrigðisstarfsfólk vita ef þeir finna fyrir óeðlilegum einkennum í húð sem skipta máli.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja 1 (eða 5) hettuglös

1. HEITI LYFS

Voriconazole Hikma 200 mg innrennslisstofn, lausn
vórikónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af vórikónazóli
Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg af vórikónazóli

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: sulfóbútýleter beta cyklódextrínnatríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
1 hettuglas
5 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Eingöngu til notkunar í bláæð.
Leysið upp og þynnið fyrir notkun.
Einnota hettuglas.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Voriconazole Hikma 200 mg innrennslisstofn, lausn
vórikónazól
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Leysið upp og þynnið fyrir notkun – sjá fylgiseðil.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Voriconazole Hikma 200 mg innrennslisstofn, lausn vórikónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Voriconazole Hikma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Voriconazole Hikma
3. Hvernig nota á Voriconazole Hikma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Voriconazole Hikma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Voriconazole Hikma og við hverju það er notað

Voriconazole Hikma inniheldur virka efnið vórikónazól. Voriconazole Hikma er sveppalyf. Það verkar með því að drepa eða stöðva vöxt sveppa sem valda sýkingum.

Það er notað til meðferðar hjá sjúklingum (fullorðnum og börnum eldri en 2 ára) gegn:

- ífarandi Aspergillus sveppasýkingum (gerð sveppasýkinga af völdum *Aspergillus*),
- candidasýkingu í blóði (önnur gerð sveppasýkinga af völdum *Candida* tegunda) hjá sjúklingum með óeðlilega lágan hvítfrumnafjölda.
- alvarlegum ífarandi candidasýkingum sem eru flúkónazólónæmar (önnur gerð sveppalyfja).
- alvarlegum sveppasýkingum af völdum *Scedosporium* tegunda eða *Fusarium* tegunda (tvær sveppategundir).

Voriconazole Hikma er ætlað sjúklingum með versnandi, mögulega lífshættulegar sveppasýkingar.

Fyrirbyggjandi gegn sveppasýkingum hjá sjúklingum í mikilli áhættu, sem fengið hafa beinmergsígræðslu.

Þetta lyf á eingöngu að nota undir eftirliti læknis.

2. Áður en byrjað er að nota Voriconazole Hikma

Ekki má nota Voriconazole Hikma

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir vórikónazóli eða súlfóbútýleterbetasýklódextrínnatríum (talin upp í kafla 6).

Mjög mikilvægt er að láta lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Einnig þau sem fást án lyfseðils og náttúrulyf.

Lyf á eftirfarandi lista má ekki taka meðan á meðferð með Voriconazole Hikma stendur:

- Terfenadín (notað við ofnæmi)
- Astemízól (notað við ofnæmi)

- Cisapríd (notað við meltingartruflunum)
- Pímósíð (til meðferðar á geðsjúkdómum)
- Kínídín (notað við óreglulegum hjartslætti)
- Rifampicín (notað við berklum)
- Efavírenz (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum einu sinni á sólarhring.
- Karbamazepín (notað við flogum)
- Fenóbarbital (notað við alvarlegu svefnleysi og flogum)
- Korndrjóraalkalóíðar (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín; notað við mígreni)
- Sírólimus (notað af líffæraþegum)
- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum tvisvar á sólarhring.
- Jónsmessurunni (jóhannesarjurt, St. John's Wort) (náttúrulyf)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Voriconazole Hikma er notað ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir öðrum azólum.
- um er að ræða virkan eða fyrri lifrarsjúkdóm. Ef um lifrarsjúkdóm er að ræða ætti lækurinn að ávísa lægri skammti af Voriconazole Hikma. Lækurinn ætti einnig að fylgjast með lifrarstarfsemi á meðan Voriconazole Hikma meðferð stendur með því að taka blóðprufur.
- fram hefur komið hjartavöðvakvilli, óreglulegur hjartsláttur, hægláttur eða frávik á hjartarafriti (ECG), svokölluð lenging á QTc-bili.

Forðast skal allt sólarljós og sólskin meðan á meðferð stendur. Mikilvægt er að hylja líkamssvæði sem sólin skín á og nota sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF) þar sem húðin getur orðið næmari fyrir útfjólubláum geislum sólar. Þessar varúðarreglur gilda einnig fyrir börn.

Meðan á Voriconazole Hikma meðferð stendur:

- segið læknum strax frá því ef fram koma
 - sólbruni
 - alvarleg húðútbrot eða húðblöðrur
 - beinverkir.

Ef fram koma húðsjúkdómar sem lýst er hér að ofan kann lækurinn að vísa á húðlækni sem gæti ákveðið að þörf sé á reglulegum heimsóknum að loknu viðtali. Einhverjar en litlar líkur eru á því að húðkrabbamein þróist í kjölfar langtímanotkunar á Voriconazole Hikma.

Lækurinn ætti að fylgjast með lifrar- og nýrnastarfsemi með því að taka blóðprufur.

Börn og unglingar

Voriconazole Hikma á ekki að gefa börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Voriconazole Hikma

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fást án lyfseðils.

Sum lyf, tekin á sama tíma og Voriconazole Hikma, geta haft áhrif á verkun Voriconazole Hikma og Voriconazole Hikma getur haft áhrif á verkun þeirra.

Látið lækurinn vita ef notað er eftirtalið lyf, þar sem forðast skal samtímis meðferð með Voriconazole Hikma ef mögulegt er:

- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 100 mg skömmtum tvisvar á sólarhring.

Látið lækurinn vita ef notuð eru einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem forðast skal samtímis meðferð með Voriconazole Hikma ef mögulegt er, og breyta getur þurft vorikónazól skömmtum:

- Rífabútin (notað við berklum). Ef rífabútin er notað þarf að fylgjast með blóðgildum og aukaverkunum rífabútins.
- Fenýtóín (notað við flogaveiki). Ef fenýtóín er notað þarf að fylgjast með blóðþéttni fenýtóíns meðan á meðferð með Voriconazole Hikma stendur og breyta getur þurft skammti.

Segðu læknum frá því ef þú tekur einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem það gæti þurft að breyta skömmtum eða hafa eftirlit til að ganga úr skugga um að lyfin og/eða Voriconazole Hikma virki enn:

- Warfarín og önnur segavarnarlyf (t.d. fenóprókúmon, asenókúmaról; notað til að hægja á storknun blóðs)• Cíklósporín (notað af líffæraþegum)
- Takrólímus (notað af líffæraþegum)• Súlónýlúreasambönd (t.d. tolbutamíð, glipisíð og glýbúríð) (notuð við sykursýki)
- Statín (t.d. atorvastatín, simvastatín) (notað til að lækka kólesteról)• Benzodíazepín (t.d. midazolám, tríazolám) (notað við alvarlegu svefnleysi og streitu)
- Ómeprazol (notað við magasári)• Getnaðarvarnarylf til inntöku (ef þú tekur Voriconazole Hikma um leið og þú tekur getnaðarvarnarylf, geta aukaverkanir eins og ógleði og tíðatruflanir komið fram)• Vinka alkalóíðar (t.d. vincristín, vinblastín) (notaðir við krabbameini)
- Indínavír og aðrir HIV-próteasahemlar (notaðir við HIV-smiti)• Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (t.d. efavírenz, delavírdín, nevírapín) (notaðir við HIV-smiti) (suma skammta af efavírenz er EKKI hægt að taka á sama tíma og Voriconazole Hikma)• Metadón (til meðferðar á heróínfíkn)
- Alfentaníl og fentanýl og aðrir stuttverkandi ópíóíðar, s.s. súfentaníl (verkjalyf notuð í skurðaðgerðum)• Oxýcódón og aðrir langverkandi ópíóíðar, s.s. hýdrócódón (notað við miðlungsmiklum og miklum verkjum)• Bólguþandi gígtarlyf (NSAID) (t.d. íbúprófen, díklófenak) (notað til meðferðar á verkjum og bólgu)• Flúkónazol (notað við sveppasýkingum)• Everólímus (notað við langt gengnu nýrnakrabbameini og hjá sjúklingum með ígrætt líffæri)

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Voriconazole Hikma á ekki að nota á meðgöngu nema lækningin hafi ráðlagt það. Konur á barneignaraldri ættu að nota örugga getnaðarvörn. Hafið strax samband við lækni ef þungun verður meðan á Voriconazole Hikma meðferð stendur.

Akstur og notkun véla

Hver og einn verður að leggja mat á getu sína til aksturs og starfa sem krefjast óskertrar árvekni. Eitt af því sem getur haft áhrif á slíkt er lyf, vegna verkunar sinnar eða aukaverkana. Lýsing á verkun og aukaverkunum er í öðrum köflum fylgiseðilsins. Lesið því allan fylgiseðilinn. Ef þörf er á skal ræða þetta við lækni eða lyfjafræðing.

Voriconazole Hikma getur valdið þokusýn eða óþægilegri viðkvæmni fyrir birtu, ef þessara einkenna verður vart á hvorki að aka né stjórna vélum. Hafið samband við lækni ef þessara einkenna verður vart.

Voriconazole Hikma inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 217,6 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hettuglas. Þetta jafngildir 10,9% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á Voriconazole Hikma

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni.

Lækningin mun ákveða skammtinn út frá þyngd þinni og tegund sýkingar.

Læknirinn getur breytt skammti eftir ástandi þínu.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna (þar með taldir aldraðir) er eftirfarandi:

	Gjöf í bláæð
Skammtur fyrstu 24 klst. (hleðsluskammtur)	6 mg/kg á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.
Skammtar eftir fyrstu 24 klst. (viðhaldsskammtar)	4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring

Læknirinn getur minnkað skammtinn í 3 mg/kg tvisvar á sólarhring eftir því hvernig svörun við meðferðinni er.

Læknirinn getur minnkað skammta ef þú ert með væga eða miðlungsmikla skorpulífur.

Notkun handa börnum og unglungum

Ráðlagðir skammtar fyrir börn og unglunga eru sem hér segir:

	Gjöf í bláæð	
	Börn á aldrinum 2 til innan við 12 ára og unglingar á aldrinum 12 til 14 ára sem veiga minna en 50 kg	Unglingar á aldrinum 12 til 14 ára sem veiga 50 kg eða meira og allir unglingar eldri en 14 ára
Skammtur fyrstu 24 klst. (hleðsluskammtur)	9 mg/kg á 12 klukkustunda fresti fyrstu 24 klukkustundirnar	6 mg/kg á 12 klukkustunda fresti fyrstu 24 klukkustundirnar
Skammtur eftir fyrstu 24 klst. (viðhaldsskammtur)	8 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring

Læknirinn gæti aukið eða minnkað daglega skammta eftir því hvernig þú bregst við meðferðinni.

Voriconazole Hikma innrennslisstofn, lausn er leystur upp og þynntur að réttum styrk af lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsinu (sjá frekari upplýsingar í lok fylgiseðilsins).

Lyfið er gefið með innrennslis í bláæð með hámarksinnrennslishraða 3 mg/kg/klukkustund í 1-3 klukkustundir.

Ef þú eða barnið þitt tekur Voriconazole Hikma fyrirbyggjandi gegn sveppasýkingum getur verið að læknirinn stöðvi gjöf á Voriconazole Hikma ef aukaverkanir sem tengjast meðferðinni koma fram hjá þér eða barninu.

Ef gleymist að nota Voriconazole Hikma

Þar sem þér er gefið þetta lyf undir eftirliti læknis er ólíklegt að skammtur gleymist. Ef þú telur samt sem áður að svo sé skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita.

Ef hætt er að nota Voriconazole Hikma

Voriconazole Hikma meðferð er haldið áfram svo lengi sem læknirinn ráðleggur, meðferð með vorikónazóli skal þó ekki vara lengur en í 6 mánuði.

Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi eða erfiðar sýkingar geta þurft langtímameðferð til að koma í veg fyrir að sýkingin taki sig upp að nýju. Ef ástandið batnar gæti verið skipt úr innrennslismeðferð yfir í töflur.

Þegar lækni stöðvar meðferð með Voriconazole Hikma átt þú ekki að verða fyrir neinum áhrifum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanir eru vægar og tímabundnar. Sumar geta þó verið alvarlegar og þarfnast læknismeðferðar.

Alvarlegar aukaverkanir – Hætta skal notkun Voriconazole Hikma og leita tafarlaust til læknis

Útbrot

Gula, breytingar á blóðprófum á lifrarstarfsemi

Brisbólga, sem getur birst sem miklir kviðverkir

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

Sjónskerðing (sjónbreytingar), þ.m.t. þokusýn, breytingar á litasjón, óeðlilegt óþol fyrir ljósi, litblinda, augnröskun, baugasýn, náttblinda, óstöðug sjón, neistar fyrir augum, árusýn, minnkuð sjónskerpa, birtusýn, tap á hluta af venjulegu sjónsviði, blettir fyrir augum)

Hiti

Útbrot

Ógleði, uppköst, niðurgangur

Höfuðverkur

Þroti á útlimum

Kviðverkir

Öndunarerfiðleikar

Hækkuð lifrarendím

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

Bólga í ennis- og kinnholum, bólga í gómum, kuldahrollur, slappleiki

Lítið magn, stundum mjög lítið magn, sumra tegunda rauðra (stundum ónæmistengt) og/eða hvítra blóðkorna (stundum með hita), lítið magn frumna sem nefnast blóðflögur og hjálpa blóðinu að storkna

Lágur blóðsykur, lágt blóðkalíum, lítið magn natríums í blóði

Kviði, þunglyndi, ringlun, uppnám, svefnerfiðleikar, ofskynjanir

Krampar, skjálfti eða ósjálfráðar vöðvahreyfingar, náladofi eða óeðlileg tilfinning í húð, aukin vöðvaspenna, syfja, sundl

Blæðing í auga

Hjartsláttartruflanir, þ. á m. mjög hraður hjartsláttur, mjög hægur hjartsláttur, yfirlið

Lágur blóðþrýstingur, æðabólga (sem getur tengst myndun blóðtappa)

Bráðir öndunarerfiðleikar, brjóstverkur, bólga í andliti (munni, vörum og í kringum augun), vökväsöfnun í lungum

Hægðatregða, meltingartruflanir, bólga í vörum

Gula, lifrabólga, húðroði

Húðútbrot sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og húðflögnunar sem einkennist af sléttu, rauðu svæði á húðinni sem þakið er bólum sem renna saman

Klái

Hármissir

Bakverkur

Nýrnabilun, blóð í þvagi, breytingar á prófum á nýrnastarfsemi

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

Inflúensulík einkenni, erting og bólga í meltingarvegi, bólga í meltingarvegi sem veldur niðurgangi sem tengist sýklalyfjanotkun, bólga í vessaðum

Lífhimnubólga

Stækkaðir eitlar (stundum sársaukafullt), truflun á blóðstorknunarkerfi, beinmergsbilun, aðrar breytingar á blóðkornum (fjölgun rauðkyrninga og lítill fjöldi hvítra blóðkorna í blóði)

Minnkuð starfsemi nýrnahettna, of lítil virkni skjaldkirtils

Truflanir á heilastarfsemi, Parkinson-lík einkenni, taugaskemmd sem veldur dofa, verk, fiðringi eða sviða í höndum og fótum

Vandamál við jafnvægi eða samhæfingu

Bólga í heila

Tvísýni, alvarlegt ástand á auga, þ.m.t.: bólga í augum og augnlokum, ósjálfráð hreyfing augna, óeðlileg augnhreyfing, skemmd á sjóntaug sem leiðir til sjónskerðingar, bólga í sjóntaugardoppu

Minnkað snertiskyn

Bragðskynstruflanir

Heyrnarskerðing, eyrnasuð, svimi

Bólga í tilteknum innri líffærum - brisi og skeifugörn, þrútin og bólgin tunga

Stækkuð lifur, lifrabilun, sjúkdómur í gallblöðru, gallsteinar

Liðbólga, bólga í æðum undir húðinni (sem getur tengst myndun blóðtappa)

Bólga í nýrum, prótein í þvagi, nýrnaskemmdir

Mjög hraður hjartsláttur eða óreglulegur hjartsláttur, stundum með óreglulegum rafboðum

Frávik á hjartarafriti

Hækkað kólesteról í blóði, aukið þvagefni í blóði

Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. lífshættulegt ástand í húð sem veldur sársaukafullum blöðrum og sárum í húð og slímhúðum, sérstaklega í munni, skyndileg bólga, ofsakláði, sólbruni eða alvarleg viðbrögð húðar sem ljós eða sólarljós hefur skinið á, roði og erting í húð, rauð eða fjólublá mislitun húðar sem kann að orsakast af litlum fjölda blóðflagna, exem

Aukaverkanir á stungustað (innrennslisstað)

Ofnæmisviðbrögð eða óeðlilega mikil ónæmissvörun

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

Ofvirkur skjaldkirtill

Hnignun heilastarfsemi sem er alvarlegur fylgikvilli lifrarsjúkdóms

Tap stærstum hluta trefja í sjóntaug, skýmyndunar á hornhimnu, ósjálfráðar augnhreyfingar

Ljósnaemi með blöðrum

Kvilli þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á hluta úttaugakerfisins

Takttruflanir í hjarta eða leiðnitruflanir (stundum lífshættulegar)

- Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð
- Röskun á blóðstorkukerfinu
- Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. skyndileg bólga (bjúgur) í leðurhúð, undirhúð, slímhúð og vefjum undir slímhúð, kláði eða eymsli í flekkjum af þykkri, rauðri húð með húðflögum með silfuráferð, erting í húð og slímhúð, lífshættulegt ástand í húð sem veldur því að stór hluti húðþekjunnar, ysta lags húðarinnar, losnar frá undirliggjandi húðlögum
- Lítill, þurrir, flagnandi blettir í húð sem stundum eru þykkir með toppum eða „hornum“

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt:

Freknur eða litaðir blettir

Aðrar alvarlegar aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt, sem á að tilkynna lækni tafarlaust:

Húðkrabbamein

Bólga í vef sem umlykur bein

Rauðir, hreistraðir flekkir eða hringlaga húðskemmdir sem kunna að vera einkenni sjálfsofnæmissjúkdóms sem kallast helluroði í húð

Í sjaldgæfum tilfellum hafa komið fram einkenni sem tengjast innrennsli Voriconazole Hikma (þ.á m. hitasteypur, hiti, aukin svitamyndun, hraður hjartsláttur og mæði). Ef þessi einkenni koma fram getur verið að læknirinn stöðvi gjöf innrennslislyfsins.

Þar sem Voriconazole Hikma getur haft áhrif á lifur og nýru, á læknirinn að fylgjast með lifrar- og nýrnastarfsemi með blóðrannsóknunum. Leitaðu ráða hjá lækni ef þú finnur fyrir magaverkjum eða breytingum á hægðum.

Tilkynnt hefur verið um húðkrabbamein hjá sjúklingum á langtímameðferð með vorikónazóli.

Sólbruni eða alvarleg viðbrögð í húð sem ljós eða sólarljós hefur skinið á kom oftast fram hjá börnum. Ef þú eða barnið þitt þróið húðkvilla kann læknirinn þinn að vísa þér til húðsjúkdómalæknis sem, eftir viðtal, kann að ákveða að reglulegt eftirlit sé mikilvægt fyrir þig eða barnið þitt. Einnig kom hækkun á lifrarendímum oftast fram hjá börnum.

Ef einhverjar þessara aukaverkana hverfa ekki eða eru til óþæginda, skaltu hafa samband við lækninn.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Voriconazole Hikma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Voriconazole Hikma inniheldur

Virka innihaldsefnið er vorikónazól. Hvert hettuglas inniheldur 200 mg vorikónazól, sem jafngildir 10 mg/ml lausn þegar blandað er samkvæmt fyrirmælum af sjúkrahúslyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Önnur innihaldsefni eru súlfóbútýleterbetasýklódextrínnaþrím.

Lýsing á útliti Voriconazole Hikma og pakkningastærðir

Voriconazole Hikma er hvítt eða beinhvítt frostþurrkað efni.

Voriconazole Hikma er fáanlegt í pakkningum með 1 eða 5 hettuglösum úr gleri, sem innrennslisstofn, lausn. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Framleiðendur

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

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Bretland

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

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

Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður 05/2020

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

<-----

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.:

Upplýsingar um blöndun og þynningu

Voriconazole Hikma innrennslisstofn, lausn, á fyrst að leysa upp, annað hvort með 19 ml af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, þannig að 20 ml af tæru þykkni sem inniheldur 10 mg/ml af vórikónazóli náist úr glasinu.

Mælt er með að nota staðlaða 20 ml sprautu (ekki sjálfvirka) til að vera viss um að nákvæmt magn (19,0 ml) af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn sé dregið upp.

Eftir að lyfið hefur verið blandað með 19 ml af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn á lausnin að vera tær.

Það magn af þykkninu sem á að nota er bætt út í innrennslislyf sem mælt er með, sjá eftirfarandi lista, þannig að lokastyrkur Voriconazole Hikma lausnarinnar sé 0,5-5 mg/ml vórikónazól.

Lyfið er einnota og ónotaðri lausn á að fleygja. Aðeins á að nota tæra lausn, sem er laus við agnir.

Ekki ætlað til hleðsluinndælingar (bolus injection).

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir notkun. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Rúmmál sem þarf af Voriconazole Hikma þykkni 10 mg/ml

Líkamsþyngd (kg)	Rúmmál sem þarf af Voriconazole Hikma þykkni (10 mg/ml) :				
	3 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	4 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	6 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	8 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	9 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)
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 er sæft, órotvarið, frostþurrkað duft í stakskammta glasi.

Stöðugleiki eftir blöndun:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 36 klst. við 2-8°C.

Stöðugleiki eftir þynningu:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynnta innrennslislausna í 36 klst. við 2-8°C og síðan í 3 klst við herbergishita.

Til að koma í veg fyrir örverumengun á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef lausnin er ekki notuð strax er geymslutíminn og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda og geymslutíminn á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2-8°C (í kæli) nema ef blöndun hefur farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

Samrýmanlegar innrennslislausnir:

Blandaða lausn má þynna með:

Natríumklóríð innrennslislyf 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf

Natríumlaktat innrennslislyf

5% glúkósa og Ringerlaktat innrennslislyf

5% glúkósa og 0,45% natríumklóríð innrennslislyf

5% glúkósa innrennslislyf

5% glúkósa í 20 mEq kalíumklóríð innrennslislyf

0,45% natríumklóríð innrennslislyf

5% glúkósa og 0,9% natríumklóríð innrennslislyf

Samrýmanleiki Voriconazole Hikma við önnur innrennslislyf en talin eru upp hér að ofan (eða í hér að neðan „Ósamrýmanleiki“) er óþekktur.

Ósamrýmanleiki:

Voriconazole Hikma má ekki gefa með sömu slöngu eða með sömu nál á sama tíma og önnur innrennslislyf, þar með talin næring í æð (t.d. Aminofusion 10% Plus).

Ekki má gefa blóðhluta á sama tíma og Voriconazole Hikma.

Gefa má næringu í æð á sama tíma og Voriconazole Hikma, en ekki um sömu slöngu eða með sömu nál.

Ekki má blanda Voriconazole Hikma í 4,2% natríumbíkarbónat innrennslislyf.