

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 50 mg filmdoboz

VFEND 200 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 vagy 200 mg vorikonazol tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

VFEND 50 mg filmdoboz

63,42 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

VFEND 200 mg filmdoboz

253,675 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

VFEND 50 mg filmdoboz

Fehér-törféher, kerek tablett, egyik oldalán „Pfizer”, a másikon „VOR50” felirattal (tabletták).

VFEND 200 mg filmdoboz

Fehér-törféher, kapszula alakú tablett, egyik oldalán „Pfizer”, a másikon „VOR200” felirattal (tabletták).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VFEND széles spektrumú, triazol típusú, gombaellenes gyógyszer, amely felnőttek és 2 éves és annál idősebb gyermekek esetében az alábbi javallatokban alkalmazható:

Invazív aspergillosis kezelése.

Candidaemia kezelése nem neutropéniás betegeknél.

Súlyos, flukonazolra rezisztens invazív *Candida* fertőzések kezelése (beleértve a *C. krusei*-t is).

Scedosporium spp. és *Fusarium* spp. által okozott súlyos gombás fertőzések kezelése.

A VFEND-et elsődlegesen a betegek progrediáló, potenciálisan életveszélyes fertőzéseiben kell alkalmazni.

Invazív gombás fertőzések profilaxisa allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) magas kockázatú recipiens számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Elektrolit-zavarok – mint például hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalcaemia – esetén a vorikonazol kezelés megkezdése előtt és a kezelés során az elektrolit-értékek folyamatos monitorozására, és szükség esetén korrigálására van szükség (lásd 4.4 pont).

A VFEND-nek további gyógyszerformái léteznek még: 200 mg por oldatos infúzióhoz és 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz.

Kezelés

Felnőttek

A kezelést intravénásan és *per os* adott VFEND esetében is a meghatározott telítő dózissal kell indítani annak érdekében, hogy az első napon a dinamikus egyensúlyi állapothoz közeli plazmakoncentráció jöjjön létre. A nagy mértékű orális biohasznosulás (96%; lásd 5.2 pont) miatt az intravénásról a *per os* alkalmazásra történő áttérés klinikailag indokolt esetben helyénvaló.

A javasolt adagolásra vonatkozó részletes információkat a következő táblázat tartalmazza:

	Intravénás	Per os	
		40 kg-os és annál nagyobb testtömegű betegek*	40 kg-nál kisebb testtömegű betegek*
Telítő dózis (az első 24 órában)	6 mg/ttkg 12 óránként	400 mg 12 óránként	200 mg 12 óránként
Fenntartó dózis (az első 24 óra után)	4 mg/ttkg naponta kétszer	200 mg naponta kétszer	100 mg naponta kétszer

*15 éves és annál idősebb betegek

Kezelés időtartama

A kezelés időtartamának a beteg klinikai és mikológiai választól függően a lehető legrövidebbnek kell lennie. A 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb, hosszú távú vorikonazol-kezelés esetén az előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Dózismódosítás (felnőttek)

Ha a beteg kezelésre adott reakciója nem kielégítő, a fenntartó dózis *per os* adagolás esetén naponta kétszer 300 mg-ra emelhető. 40 kg alatti betegek esetén a *per os* dózis naponta kétszer 150 mg-ra emelhető.

Ha a beteg nem tolerálja az emelt dóziséű kezelést, a *per os* adagot 50 mg-onként kell naponta kétszer 200 mg-os fenntartó dózissá csökkenteni (vagy naponta kétszer 100 mg-ra 40 kg alatti beteg esetén).

A profilaktikus célú alkalmazásról szóló tudnivalókat lásd alább.

Gyermekek (2 és betöltött 12. év között) és fiatal, kis testtömegű serdülők (12-14 éves kor és <50 ttkg)

A vorikonazol a gyermekeknél javasolt adagolási rend szerint kell adagolni, mivel ezek a fiatal serdülők a vorikonazol inkább a gyermekekhez, mint a felnőttekhez hasonló módon metabolizálhatják.

A javasolt adagolási rend a következő:

	Intravénás	Per os
Telítő dózis (első 24 óra)	9 mg/ttkg 12 óránként	Nem javasolt
Fenntartó dózis (az első 24 órát követően)	8 mg/ttkg naponta kétszer	9 mg/ttkg naponta kétszer (legfeljebb 350 mg-os dózisban naponta kétszer)

Megjegyzés: 112, immunhiányos, 2 és betöltött 12. év közötti korú gyermek, valamint 26, immunhiányos 12 és betöltött 17. év közötti korú serdülő beteg populációs farmakokinetikai vizsgálatai alapján.

Javasolt a kezelést intravénás kezelési sémával kezdeni, és a *per os* kezelési sémát csak klinikailag jelentős javulás után lehet fontolóra venni. Megjegyzendő, hogy a 8 mg/ttkg intravénás dózis körülbelül kétszer akkora vorikonazol-expozíciót jelent, mint a 9 mg/ttkg-os *per os* dózis.

A gyermekeknek ajánlott *per os* dózisok olyan vizsgálatokon alapulnak, melyekben a vorikonazol porból készült belsőleges szuszpenzió formájában adagolták. Gyermekek és serdülők esetében a porból készült belsőleges szuszpenzió és a tabletta bioekvivalenciáját nem vizsgálták. Figyelembe véve a gyermekek és serdülők feltételezett rövidebb bélrendszeri tranzitidejét, a tabletták felszívódása gyermekeknél a felnőttekétől eltérő lehet. Ezért a 2 és betöltött 12. év közötti gyermekeknek a készítmény belsőleges szuszpenzió formája javasolt.

Minden más serdülő (12-14 év között és ≥ 50 kg; 15-betöltött 18. év között testtömegtől függetlenül)
A vorikonazolt úgy kell adagolni, mint a felnőtteknél.

Dózismódosítás [gyermekek (2 és betöltött 12. év között) és fiatal, kis testtömegű serdülők (12-14 éves kor és < 50 ttkg)]

Ha a beteg kezelésre adott válaszreakciója nem megfelelő, a dózist fokozatosan, lépésenként 1 mg/ttkg-mal (vagy 50 mg-mal, ha kezelés kezdetén a maximális 350 mg-os *per os* dózist alkalmazták) lehet emelni. Ha a beteg nem tolerálja a kezelést, a dózist fokozatosan, lépésenként 1 mg/ttkg-mal lehet csökkenteni (vagy 50 mg-mal, ha kezelés kezdetén a maximális 350 mg-os *per os* dózist alkalmazták).

Alkalmazását 2 és betöltött 12. év közötti, máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő gyermekeknek nem vizsgálták (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Profilaxis felnőttek és gyermekek esetében

A profilaxist a transzplantáció napján kell megkezdeni, és legfeljebb 100 napig lehet alkalmazni. A profilaxisnak a lehető legrövidebbnek kell lennie, az invazív gombás fertőzés kialakulásának a neutropenia vagy immunszuppresszió alapján meghatározott kockázatától függően. Folyamatos immunszuppresszió vagy graft versus host betegség esetén a profilaxist a transzplantációt követően legfeljebb 180 napig lehet folytatni (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A profilaktikus célú alkalmazás javasolt adagolási rendje megegyezik az adott korcsoportokban alkalmazott terápiás dózisokkal. Lásd a fenti kezelési táblázatokat.

A profilaxis időtartama

Klinikai vizsgálatokban a vorikonazol 180 napnál hosszabb ideig tartó alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták megfelelő mértékben.

A vorikonazol 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb ideig tartó profilaktikus alkalmazása esetén a előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A következő utasítások mind a kezelésre, mind pedig a profilaxisra egyaránt érvényesek

Dózismódosítás

Profilaktikus alkalmazásnál a hatás elmaradása vagy a kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események esetén dózismódosítás nem javasolt. A kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események esetén mérlegelni kell a vorikonazol leállítását és más gombaellenes szerek alkalmazását (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Dózismódosítás más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás esetén

Fenitoin adható a vorikonazollal együtt, ha a vorikonazol *per os* fenntartó dózisát naponta kétszer 200 mg-ról kétszer 400 mg-ra (40 kg alatti betegek esetén naponta kétszer 100 mg-ról kétszer 200 mg-ra) emelik, lásd 4.4 és 4.5 pont.

A rifabutin és a vorikonazol együttládása lehetőség szerint kerülendő. Amennyiben az együttes alkalmazás feltétlenül szükséges, a vorikonazol *per os* fenntartó dózisát naponta kétszer 200 mg-ról kétszer 350 mg-ra (40 kg alatti betegek esetén naponta kétszer 100 mg-ról kétszer 200 mg-ra) emelhet, lásd 4.4 és 4.5 pont.

Az efavirenz adható vorikonazollal együtt, ha a vorikonazol fenntartó dózisát 12 óránként 400 mg-ra emelik, és az efavirenz dózisát 50%-kal, vagyis naponta egyszer 300 mg-ra csökkentik. A vorikonazol-kezelés abbahagyásakor az efavirenz kezdeti dózisát vissza kell állítani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Idősek

Az adagolást idős betegek esetén nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

A *per os* alkalmazott vorikonazol farmakokinetikáját nem befolyásolja a károsodott veseműködés. Ezért a *per os* adott dózist nem kell módosítani enyhe-súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Hemodialízis során a vorikonazol clearance-e 121 ml/perc. 4 órás hemodialízis alatt nem ürül akkora mennyiségű vorikonazol, ami szükségessé tenné a dózis módosítását.

Májkárosodás

A normál telítő dózis adása javasolt, a fenntartó dózist azonban a felére kell csökkenteni vorikonazollal kezelt, enyhe-közepesen súlyos májcirrózisban (Child–Pugh A és B) szenvedők esetében (lásd 5.2 pont).

A vorikonazol nem vizsgálták súlyos krónikus májcirrózisban (Child–Pugh C) szenvedők esetében.

Csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a VFEND biztonságosságáról a káros májfunkciós vizsgálati eredményű betegek esetében [a szérumb-glutamát-oxálacetát-transzamináz (SGOT vagy ASAT), a szérumb-glutamát-piruvát-transzamináz (SGPT vagy ALAT), az alkalikus foszfatáz (ALP) vagy az összbilirubin szintje magasabb a normálérték felső határának 5-szörösénél].

A vorikonazol alkalmazása során előfordultak emelkedett májfunkciós teszt értékek és a májkárosodás klinikai jelei (például icterus), ezért súlyosan májkárosodott betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha az előny meghaladja a kockázatot. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a gyógyszer toxicitását fokozott figyelemmel kell kísérni (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A VFEND biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A VFEND filmtablettát legalább egy órával étkezés előtt vagy egy órával étkezés után kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadása CYP3A4-szubsztrátokkal, terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, pimoziddal, kinidinnel vagy ivabradinnal, mert e gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációja a QTc megnyúlásához és ritka esetben *torsades de pointes*-hez vezethet (lásd 4.5 pont).

Együttadása rifampicinnel, karbamazepinnel, fenobarbitállal és közönséges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*), mivel e gyógyszerek szignifikánsan csökkenthetik a plazma vorikonazol-koncentrációját (lásd 4.5 pont).

Standard dózisú vorikonazol és naponta egyszer 400 mg-os vagy annál nagyobb dózisú efavirenz együttes alkalmazása ellenjavalt, mivel ilyen dózisoknál az efavirenz egészséges egyéneknél jelentősen csökkenti a plazma vorikonazol-koncentrációját. A vorikonazol szintén jelentősen megnöveli a plazma efavirenz-koncentrációját (lásd 4.5 pont, kisebb dózisok esetén 4.4 pont).

Együttadása nagy dózisú ritonavirral (naponta kétszeri 400 mg vagy ennél nagyobb dózis esetén), mivel a ritonavir szignifikánsan csökkenti a plazma vorikonazol-koncentrációját egészséges egyéneknél ilyen dózisonál (lásd 4.5 pont, kisebb dózisok esetén lásd 4.4 pont).

Együttadása azon ergot alkaloidokkal (ergotamin, dihidroergotamin), amelyek CYP3A4-szubsztrátok, mivel e gyógyszerek megnövekedett plazmakoncentrációja ergotizmushoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Együttadása sziirolimusszal, mivel a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a sziirolimusz plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

A vorikonazol együttadása naloxegollal, amely egy CYP3A4-szubsztrát, mivel a naloxegol megnövekedett plazmakoncentrációja opioidelvonási tüneteket okozhat (lásd 4.5 pont).

A vorikonazol együttadása tolvaptánnal, mivel az erős CYP3A4-inhibitorok (például a vorikonazol) jelentősen megnövelik a tolvaptán plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

A vorikonazol együttadása lurazidonnal, mivel a lurazidon-expozíció jelentős növekedése súlyos mellékhatásokat válthat ki (lásd 4.5 pont).

Együttadása venetoklaxszal a venetoklax adagolásának kezdetén, illetve a venetoklax dózistitrálási szakasza alatt, mivel a vorikonazol valószínűleg szignifikánsan megnöveli a venetoklax plazmakoncentrációját és növeli a tumorlízis-szindróma kockázatát (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

Csak óvatosan szabad alkalmazni a VFEND-et olyan betegeknek, akik más azolokra túlérzékenyek (lásd még 4.8 pont).

Cardiovascularis rendszer

A vorikonazol a QTc-szakasz megnyúlásával járhat együtt. Ritkább esetekben *torsade de pointes* kialakulásáról is beszámoltak olyan vorikonazolt szedő betegek esetén, akik egyéb rizikófaktorral is rendelkeztek, mint pl. korábbi cardiotoxicus kemoterápia, cardiomyopathia, hypokalaemia és egyidejűleg szedett gyógyszerek, melyek additív hatásúak lehetnek. A vorikonazol óvatosan adandó potenciálisan proarrhythmias állapotú betegeknek, mint például:

- veleszületett vagy szerzett QTc-megnyúlás
- cardiomyopathia, különösen szívelégtelenség esetén
- sinus bradycardia
- meglévő szimptomatikus arrythmiák
- egyidejűleg szedett, ismerten QTc-szakasz megnyúlást okozó gyógyszerek. Elektrolit-zavarok – hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalcaemia – esetén a vorikonazol kezelés megkezdése előtt és a kezelés során az elektrolit-értékek folyamatos monitorozására és szükség esetén korrigálására van szükség (lásd 4.2 pont). Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során egyszeri dózisu, a szokásos naponta vorikonazol dózis négyszeresének hatását vizsgálták a QTc-szakaszra. Egyetlen beteg sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec-os küszöböt (lásd 5.1 pont).

Májtoxicitás

A klinikai vizsgálatok során a vorikonazzal történő kezelés alatt súlyos májreakciók (beleértve a klinikailag manifeszt hepatitist, cholestasist és fulmináns, illetve halálos májelégtelenséget is) fordultak elő. Reaktív jelenségek elsősorban súlyos alapbetegségben (túlnyomórészt rosszindulatú hematológiai betegségekben) szenvedők esetében fordultak elő. Átmeneti reaktív elváltozások, beleértve a hepatitist és sárgaságot is, más azonosítható rizikófaktorral nem rendelkező betegek esetében fordultak elő. A májfunkciós zavarok a kezelés felfüggesztésekor általában reverzibilisnek bizonyultak (lásd 4.8 pont).

Májfunkció ellenőrzése

A VFEND-et kapó betegeknél a hepatotoxicitást gondosan ellenőrizni kell. A klinikai teendők közé kell tartozzon a VFEND-kezelés kezdetekor, valamint a kezelés első hónapjában legalább hetente a májfunkció laboratóriumi ellenőrzése (különösen az SGOT vagy ASAT és az SGPT vagy ALAT). A kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie, azonban ha az előnyök és a kockázatok értékelése alapján a kezelés folytatódik (lásd 4.2 pont), az ellenőrzés gyakorisága havonként egy alkalomra csökkenthető, ha a májfunkciós vizsgálatok eredményei nem változnak.

Ha a májfunkciós tesztek értéke jelentősen emelkedik, meg kell szakítani a VFEND-kezelést, kivéve, ha a kezelés által a betegre jelentett előnyök és kockázatok orvosi megítélése indokolja a kezelés folytatását.

A májfunkciót gyermekeknél és felnőtteknél is egyaránt monitorozni kell.

Súlyos dermatológiai mellékhatások

- Fototoxicitás
Emellett a VFEND fototoxicitással – köztük olyan reakciókkal, mint például a szeplők, lentigo és keratosis actinica – és pseudoporphyriával társult. Fényérzékenységet kiváltó gyógyszerek (pl. metotrexát stb.) egyidejű alkalmazása esetén fennáll a bőrreakciók és a bőrtoxicitás fokozott kockázata. A VFEND-kezelés alatt az összes beteg, köztük a gyermekek, kerüljék a direkt napfény-expozíciót, és megfelelő intézkedések, mint védőruházat és magas faktorszámú fényvédőkrém alkalmazása javasolt.
- Bőr laphámsejtes carcinómája (SCC)
A bőr laphámsejtes carcinómájáról (squamous cell carcinoma, továbbiakban SCC) (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be olyan betegeknél, akik közül néhánynál korábban fototoxikus reakciókat jelentettek. Ha a fototoxikus reakciók jelentkeznek, multidiszciplináris konzultáció szükséges, és a beteget bőrgyógyászhoz kell utalni. A VFEND adásának abbahagyása és más gombaellenes szer alkalmazása mérlegelendő. Ha a VFEND-kezelést a fototoxicitással kapcsolatos elváltozások ellenére folytatják, akkor az esetleges premalignus elváltozások korai észlelése és kezelése érdekében szisztematikus és rendszeres bőrgyógyászati vizsgálatot kell végezni.

Premalignus bőrelváltozások vagy laphámsejtes carcinoma diagnózisa esetén a VFEND-kezelést le kell állítani (lásd a Hosszan tartó kezelés pontot).

- Súlyos bőrreakciók

A vorikonazol alkalmazásával kapcsolatban súlyos bőrreakciókat (severe cutaneous adverse reaction – SCAR), beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) jelentettek, amely életveszélyes vagy halálos lehet. A beteget szorosan obszerválni kell, ha bőrkiütések jelennek meg rajta, és a laesiók progressziója esetén a VFEND adását abba kell hagyni.

Mellékvesékkel kapcsolatos események

Mellékvesekéreg-elégtelenség reverzibilis eseteit jelentették azokat – a vorikonazolt is beleértve – kapó betegeknél. Mellékvesekéreg-elégtelenséget jelentettek kortikoszteroidokkal együttesen vagy azok nélkül azokat kapó betegeknél. A kortikoszteroidok nélkül azokat kapó betegeknél a mellékvesekéreg-elégtelenség a szteroidképződés azok általi közvetlen gátlásával áll összefüggésben. A kortikoszteroidokat szedő betegeknél a metabolizmusukban bekövetkező, vorikonazzal összefüggő CYP3A4-gátlás túl magas kortikoszteroid-szinthez és mellékvesekéreg-szuppresszióhoz vezethet (lásd 4.5 pont). A kortikoszteroidokkal együttesen vorikonazolt kapó betegeknél jelentettek Cushing-szindrómát is következményes mellékvesekéreg-elégtelenséggel vagy anélkül.

A hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budeszonde és intranasalis kortikoszteroidokat) kezelésben részesülő betegeket gondosan monitorozni kell mellékvesekéreg-károsodás tekintetében mind a kezelés alatt, mind a vorikonazol-kezelés leállításakor (lásd 4.5 pont). A betegeket arra kell utasítani, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha kialakulnak a Cushing-szindróma vagy a mellékvesekéreg-elégtelenség jelei és tünetei.

Hosszan tartó kezelés

A 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb, hosszú távú expozíció (kezelés vagy profilaxis) esetén az előny-kockázat arány gondos mérlegelése szükséges, ezért a VFEND-expozíció korlátozásának érdekében az orvosoknak mérlegelniük kell a gyógyszer alkalmazásának szükségességét (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Hosszan tartó VFEND-kezelés kapcsán a bőr laphámsejtes carcinomájáról (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Transzplantált betegeknél a fluorid- és alkalikusfoszfát-szint emelkedésével járó, nem fertőzőes eredetű periostitisről számoltak be. Ha egy betegnél skeletális eredetű fájdalom, valamint a periostitisnek megfelelő radiológiai eltérések alakulnak ki, multidiszciplináris konzultációt követően a VFEND adásának abbahagyása mérlegelendő (lásd 4.8 pont).

Látással kapcsolatos mellékhatások

Hosszantartó, látással kapcsolatos mellékhatásokat, köztük homályos látást, látóideggyulladást és papillaoedemát jelentettek (lásd 4.8 pont).

Veseműködéssel kapcsolatos mellékhatások

VFEND-del kezelt súlyos betegeknél akut veseelégtelenséget figyeltek meg. Valószínű, hogy a vorikonazzal kezelt betegek egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszereket is kapnak, és fennállhatnak náluk további olyan körülmények is, amelyek csökkent veseműködést eredményezhetnek (lásd 4.8 pont).

Veseműködés ellenőrzése

A betegeknel ellenőrizni kell a normálistól eltérő veseműködés kialakulását. Ennek tartalmaznia kell laboratóriumi vizsgálatot, különös tekintettel a szérum kreatinin szintjére.

Hasnyálmirigy-működés ellenőrzése

A betegek, különösen az akut pancreatitis kockázatával bíró gyermekek [pl. kemoterápia, haematopoeticusőssejt-transzplantáció (HSCT) a közelmúltban] szoros ellenőrzése szükséges a VFEND-kezelés alatt. Az ilyen klinikai helyzetekben a szérum amiláz és lipáz ellenőrzését fontolóra lehet venni.

Gyermekek és serdülők

Két éven aluli gyermekek esetében az alkalmazás biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták (lásd 4.8 és 5.1 pont). Vorikonazol adása gyermekeknek 2 éves kortól javasolt. Gyermekeknel és serdülőknél nagyobb gyakorisággal észlelték májenzim-emelkedést (lásd 4.8 pont). A májfunkciót mind gyermekek, mind felnőttek esetén ellenőrizni kell. Az orális biohasznosulás korlátozott mértékű lehet olyan 2 és betöltött 12. év közötti gyermekek esetében, akiknek felszívódási zavaruk vagy a korukhoz képest alacsony testtömegük van. Ezekben az esetekben intravénás vorikonazol adása javasolt.

- Súlyos dermatológiai mellékhatások (beleértve az SCC-t is)
Gyermekek és serdülők körében magasabb a fototoxikus reakciók gyakorisága. Mivel laphámsejtes carcinoma kialakulásáról érkeztek jelentések, szigorú fényvédelmi intézkedések szükségesek ebben a betegpopulációban. Azoknál a gyermekeknel, akiknél a fény öregítő hatása által okozott elváltozások – pl. anyajegy és szeplők – jelentek meg, a napfény elkerülése és bőrgyógyászati kontroll javasolt – még a kezelés leállítása után is.

Profilaxis

A kezeléssel összefüggő nemkívánatos események (hepatotoxicitás, súlyos bőrreakciók, köztük fototoxicitás és laphámsejtes carcinoma, súlyos vagy tartós látászavarok és periostitis) esetén mérlegelni kell a vorikonazol leállítását és más gombaellenes szerek alkalmazását.

Fenitoin (CYP2C9-szubsztrát és erős CYP450-enziminduktor)

A fenitoin vorikonazollal történő együttadásakor a fenitoin-szint gondos monitorozása javasolt. A vorikonazol és fenitoin együttadása kerülendő, kivéve ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Efavirenz (CYP450-induktor; CYP3A4-gátló és -szubsztrát)

Ha a vorikonazolt egyidejűleg adják efavirenzzel, a vorikonazol adagját 12 óránként 400 mg-ra kell emelni és az efavirenz adagját 24 óránként 300 mg-ra csökkenteni (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

Glaszdegib (CYP3A4-szubsztrát)

A vorikonazol együttadása várhatóan megnöveli a glaszdegib plazmakoncentrációját és fokozza a QTc megnyúlásának kockázatát (lásd 4.5 pont). Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, gyakori EKG-monitorozás javasolt.

Tirozinkináz-gátlók (CYP3A4-szubsztrát)

A vorikonazol együttadása a CYP3A4 által metabolizált tirozinkináz-gátlókkal várhatóan megnöveli a tirozinkináz-gátlók plazmakoncentrációját és a nemkívánatos események kockázatát. Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, a tirozinkináz-gátló dózisának csökkentése és szoros klinikai monitorozás javasolt (lásd 4.5 pont).

Rifabutin (erős CYP450-enziminduktor)

A rifabutin vorikonazollal történő együttadásakor a teljes vérkép és a rifabutin okozta mellékhatások (pl. uveitis) gondos ellenőrzése javasolt. Vorikonazol és rifabutin együttadása kerülendő, kivéve ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Ritonavir (erős CYP450-induktor; CYP3A4-gátló és -szubsztrát)

A vorikonazol együttadása kis dózisú ritonavirral (naponta kétszeri 100 mg) kerülendő, hacsak a betegre vonatkozó előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Everolimusz (CYP3A4-szubsztrát, P-gp-szubsztrát)

Vorikonazol és everolimusz együttesen történő alkalmazása nem javasolt, mert a vorikonazol várhatóan jelentősen megnöveli az everolimusz koncentrációját. Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat az erre a helyzetre vonatkozó adagolási javaslat megtételéhez (lásd 4.5 pont).

Metadon (CYP3A4-szubsztrát)

Vorikonazollal történő együttadásakor a metadonnal kapcsolatos mellékhatások és toxicitás – beleértve a QTc megnyúlását – folyamatos monitorozása javasolt, mivel együttadásuk esetén megemelkedik a metadon szintje. A metadon dózisának csökkentése szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Rövid hatású opioidok (CYP3A4-szubsztrátok)

Vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az alfentanil, fentanil és egyéb, az alfentanilhoz hasonló szerkezetű és a CYP3A4 által metabolizált rövid hatású opioidok (pl. szufentanil) dózisának csökkentését fontolóra kell venni (lásd 4.5 pont). Mivel az alfentanil és vorikonazol egyidejű alkalmazásakor az alfentanil felezési ideje a 4-szeresére növekszik, és egy független, publikált vizsgálatban a vorikonazol fentanillal történő együttes alkalmazása a fentanil átlagos $AUC_{0-\infty}$ -értékének növekedését eredményezte, ezért az opioidok alkalmazásával együttjáró mellékhatások (köztük a légzés hosszabb ideig tartó) gyakori ellenőrzésére lehet szükség.

Hosszú hatású opioidok (CYP3A4-szubsztrátok)

Vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az oxikodon, és egyéb, a CYP3A4 által metabolizált hosszú hatású opioidok (pl. hidrokodon) dózisának csökkentését mérlegelni kell. Az opioidok alkalmazásával együttjáró mellékhatások gyakori monitorozására lehet szükség (lásd 4.5 pont).

Flukonazol (CYP2C9-, CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor)

Per os vorikonazol és *per os* flukonazol együttes alkalmazása egészséges önkénteseknél a vorikonazol C_{max} - és AUC_{τ} -értékének jelentős megemelkedését eredményezte. A vorikonazol és flukonazol azon, csökkentett dózisait és/vagy adásának gyakoriságát, amely ezt a hatást kiküszöbölné nem határozták meg. A vorikonazollal együttjáró mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Laktóz

A készítmény laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vorikonazol a citokróm P450 izoenzimek, a CYP2C19, a CYP2C9 és a CYP3A4 metabolizálják és a vorikonazol gátolja ezek aktivitását. Ezen izoenzimek gátlói és induktoraik növelhetik, illetve csökkenthetik a vorikonazol plazmakoncentrációját és a vorikonazol növelheti azoknak a hatóanyagoknak a plazmaszintjét, amelyeket ezek a CYP450 izoenzimek metabolizálnak, különösen a CYP3A4 által metabolizált hatóanyagok esetében, mivel a vorikonazol egy erős CYP3A4-gátló, bár az AUC -értékek növekedése szubsztrátfüggő (lásd az alábbi táblázatot).

Ha másként nincs jelezve, a gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó vizsgálatokat egészséges felnőtt férfi önkéntesekkel végezték, a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig többszöri adagolást alkalmazva, naponta kétszer 200 mg *per os* vorikonazollal (BID). Ezek az eredmények más populációkra és alkalmazási módokra is érvényesek.

A vorikonazol óvatosan alkalmazandó azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, melyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák. Amennyiben fennáll annak lehetősége is, hogy a vorikonazol megemeli a CYP3A4 izoenzimek által metabolizált hatóanyagok szintjét (egyes antihisztaminok, kinidin, ciszaprid, pimoizid és ivabradin), akkor az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd alább, illetve 4.3 pont).

Kölcsönhatási táblázat

Az alábbi táblázat a vorikonazol és más gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat sorolja fel. A nyílak iránya az egyes farmakokinetikai paraméterek esetén azon alapul, hogy a geometriai átlagarányok 90%-os konfidenciaintervalluma a 80-125% tartományon belül ($\leftrightarrow$), az alá ($\downarrow$) vagy fölé ($\uparrow$) esik. A csillag jelölés (*) a kétirányú kölcsönhatást mutatja. Az AUC_t , AUC_{∞} és $AUC_{0-\infty}$ sorrendben a görbe alatti területet mutatja az adagolási intervallumban, nulla időponttól a kimutathatóságig eltelt időig, valamint a nulla időponttól a végtelenig.

A táblázatban található kölcsönhatások a következő sorrendben kerülnek ismertetésre: ellenjavallatok, a dózis módosítását és gondos klinikai és/vagy biológiai monitorozást igénylők, és végül a farmakokinetikailag nem jelentős kölcsönhatások, de amelyeknek klinikai jelentőségük lehet ezen a terápiás területen.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Asztemizol, ciszaprid, pimoizid, kinidin, terfenadin és ivabradin [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, ezeknek a gyógyszereknek az emelkedett plazmakoncentrációja a QT-szakasz megnyúláshoz és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hez vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Karbamazepin és hosszú hatású barbiturátok (többek között, de nem kizárólag: fenobarbitál vagy mefobarbitál) [erős CYP450-induktorok]	Bár nem vizsgálták, a karbamazepin és a hosszú hatású barbiturátok valószínűleg jelentősen csökkentik a vorikonazol plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Efavirenz (nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátló) [CYP450-induktor, CYP3A4-inhibitor és szubsztrát] Naponta egyszer 400 mg efavirenz naponta kétszer 200 mg vorikonazollal együtt alkalmazva* Naponta egyszer 300 mg efavirenz naponta kétszer 400 mg vorikonazollal együtt alkalmazva*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77% Naponta egyszer 600 mg efavirenzhez képest, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Standard dóziséú vorikonazol és naponta egyszer 400 mg vagy azt meghaladó dóziséú efavirenz egyúttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont) A vorikonazolt lehet egyúttadni efavirenzzel, ha a vorikonazol fenntartó adagját naponta kétszer 400 mg-ra emelik, és az efavirenz adagját naponta egyszeri 300 mg-ra kell csökkentik. Ha a vorikonazol kezelést abbahagyják, az efavirenz kezdeti adagját vissza kell állítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Ergot alkaloidok (többek között, de nem kizárólag: ergotamin és dihidroergotamin) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli az ergot alkaloidok plazmakoncentrációját és ergotizmushoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Lurazidon [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a lurazidon plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Naloxegol [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a naloxegol plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Rifabutin [erős CYP450-induktor] 300 mg naponta egyszer 300 mg naponta egyszer (együttadva vorikonazollal 350 mg naponta kétszer)* 300 mg naponta egyszer (együttadva vorikonazollal 400 mg naponta kétszer)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 69% Vorikonazol AUC_τ ↓ 78% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol C_{max} ↓ 4% Vorikonazol AUC_τ ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_τ ↑ 331% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol C_{max} ↑ 104% Vorikonazol AUC_τ ↑ 87%	A rifabutin és vorikonazol együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot. A vorikonazol fenntartó adagja intravénás alkalmazásnál naponta kétszer 5 mg/ttkg-ra, illetve <i>per os</i> alkalmazásnál naponta kétszer 200 mg-ról <i>per os</i> naponta kétszer 350 mg-ra emelhető (40 kg alatti betegek esetében <i>per os</i> naponta kétszer 100 mg-ról <i>per os</i> naponta kétszer 200 mg-ra) (lásd 4.2 pont). A rifabutin vorikonazollal történő együttadásakor a teljes vérkép és a rifabutin okozta mellékhatások (pl. uveitis) gondos ellenőrzése javasolt.
Rifampicin (naponta egyszer 600 mg) [erős CYP450-induktor]	Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol AUC_τ ↓ 96%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Ritonavir (proteáz inhibitor) [erős CYP450-induktor és CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát] Nagy dózis (naponta kétszer 400 mg) Alacsony dózis (naponta kétszer 100 mg)*	Ritonavir C_{max} és AUC_τ ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66% Vorikonazol AUC_τ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_τ ↓ 13% Vorikonazol C_{max} ↓ 24% Vorikonazol AUC_τ ↓ 39%	A vorikonazol és a ritonavir nagy dózisú együttadása (naponta kétszer 400 mg és annál nagyobb adag) ellenjavallt (lásd 4.3 pont) Vorikonazol és alacsony dózisú ritonavir (naponta kétszer 100 mg) együttes alkalmazás kerülendő, hacsak az előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását.
Közönséges orbáncfű [CYP450-induktor, P-gp-induktor] naponta háromszor 300 mg (együttadva egyszeri 400 mg vorikonazollal)	Egy független, publikált vizsgálatban, Vorikonazol AUC_{0-∞} ↓ 59%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Tolvaptán [CYP3A-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a tolvaptán plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Venetoklax [CYP3A-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg szignifikánsan növeli a venetoklax plazmakoncentrációját.	A vorikonazol együttes alkalmazása ellenjavallt a venetoklax adagolásának kezdetén, illetve a venetoklax dózistitrálási szakasza alatt (lásd 4.3 pont). Állandó napi dózis esetén szükség van a venetoklax dózisának csökkentésére a felírási segédlet utasításai szerint; szoros monitorozás javasolt a toxicitás jelei tekintetében.
Flukonazol (naponta egyszer 200 mg) [CYP2C9-, CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor]	Vorikonazol C _{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC _τ ↑ 79% Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND	A vorikonazol és flukonazol azon, csökkentett dózisait és/vagy alkalmazásának gyakoriságát, ami ezt a hatást kiküszöbölhetné, nem határozták meg. A vorikonazzal együttjáró mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák.
Fenitoin [CYP2C9-szubsztrát és erős CYP450-induktor] naponta egyszer 300 mg naponta egyszer 300 mg (együttes alkalmazása naponta kétszer 400 mg vorikonazzal)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC _τ ↓ 69% Fenitoin C _{max} ↑ 67% Fenitoin AUC _τ ↑ 81% Együttes alkalmazása naponta kétszer 200 mg vorikonazzal, Vorikonazol C _{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC _τ ↑ 39%	A vorikonazol és fenitoin együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot. A fenitoin és vorikonazol együttes alkalmazásakor a fenitoin plazmaszintjének gondos ellenőrzése javasolt. A fenitoin alkalmazható a vorikonazzal egyidejűleg, ha a vorikonazol fenntartó dózisát intravénásan naponta kétszeri 5 mg/ttkg-ra, vagy <i>per os</i> naponta kétszer 200 mg-ról 400 mg-ra (40 kg alatti betegek esetében naponta <i>per os</i> kétszer 100 mg-ról kétszer 200 mg-ra) emelik (lásd 4.2 pont).
Letermovir [CYP2C9- és CYP2C19-induktor]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51%	Ha a vorikonazol és a letermovir együttes alkalmazása nem kerülhető el, monitorozni kell a vorikonazol hatásosságának csökkenését.

Gyógyszer <i>[Kölcsönhatási mechanizmus]</i>	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Flukloxacillin <i>[CYP450-induktor]</i>	A plazma vorikonazol-koncentrációjának jelentős csökkenéséről számoltak be.	Ha a vorikonazol és a flukloxacillin egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, monitorozni kell a vorikonazol hatásosságának lehetséges csökkenését (például terápiás gyógyszerszint-monitorozással); szükség lehet a vorikonazol dózisának növelésére.
Glaszdegib <i>[CYP3A4-szubsztrát]</i>	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a glaszdegib plazmakoncentrációját és fokozza a QTc megnyúlásának kockázatát.	Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, gyakori EKG-monitorozás javasolt (lásd 4.4 pont).
Tirozinkináz-gátlók (többek között, de nem kizárólag: axitinib, bozutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, szunitinib, ibrutinib, ribociklib) <i>[CYP3A4-szubsztrátok]</i>	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a CYP3A4 által metabolizált tirozinkináz-gátlók plazmakoncentrációját.	Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, javasolt a tirozinkináz-gátló dózisának csökkentése és szoros klinikai monitorozás (lásd 4.4 pont).
Antikoagulánsok Warfarin (30 mg egyszeri dózis együttadva naponta kétszer 300 mg vorikonazollal) <i>[CYP2C9-szubsztrát]</i> Egyéb orális kumarinszármazékok (többek között, de nem kizárólag: fenpropakumon, acenokumarol) <i>[CYP2C9- és CYP3A4-szubsztrátok]</i>	A protrombin idő maximális növekedése megközelítőleg kétszeres volt. Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a kumarinszármazékok plazmakoncentrációját és ezért a protrombin időt is.	A protrombin idő és egyéb megfelelő antikoagulációs tesztek gondos ellenőrzése javasolt, és az antikoagulánsok dózisát az eredményeknek megfelelően módosítani kell.
Ivakaftor <i>[CYP3A4-szubsztrát]</i>	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli az ivakaftor plazmakoncentrációját a mellékhatások fokozott kockázata mellett.	Az együttadás alatt javasolt az ivakaftor dózisának csökkentése.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Benzodiazepinek [CYP3A4-szubsztrátok] Midazolám (egyetlen 0,05 mg/ttkg-os iv. adagban) Midazolám (egyetlen 7,5 mg-os per os adagban) Egyéb benzodiazepinek (többek között, de nem kizárólag: triazolám, alprazolám)	Egy független, publikált vizsgálatban, Midazolám AUC_{0-∞} ↑ 3,7-szeres Egy független, publikált vizsgálatban, Midazolám C_{max} ↑ 3,8-szeres Midazolám AUC_{0-∞} ↑ 10,3-szeres Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a CYP3A4 által metabolizált egyéb benzodiazepinek plazmaszintjét, ami a szedatív hatás megnyúlásához vezethet.	Az együttladás alatt meg kell fontolni a benzodiazepinek dózisának csökkentését.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Immunszuppresszánsok [CYP3A4-szubsztrátok]		
Szirolimusz (2 mg egyszeri dózis)	Egy független, publikált tanulmányban, Szirolimusz C_{max} ↑ 6,6-szeres Szirolimusz $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-szeres	A vorikonazol és szirolimusz együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Everolimusz [P-gp-szubsztrát is]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli az everolimusz plazmakoncentrációját.	Vorikonazol és everolimusz együttes alkalmazása nem javasolt, mert a vorikonazol várhatóan jelentősen megnöveli az everolimusz koncentrációját (lásd 4.4 pont).
Ciklosporin (stabil állapotú vesetranszplantált betegeknél tartós ciklosporin-kezelésben)	Ciklosporin C_{max} ↑ 13% Ciklosporin AUC_t ↑ 70%	A vorikonazol-kezelés kezdetekor ciklosporint kapó betegeknél a ciklosporin dózis felére csökkentése és a ciklosporin-szint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett ciklosporin-szintet nephrotoxicitással hozták kapcsolatba. <u>A vorikonazol-kezelés befejezésekor a ciklosporin-szintet gondosan ellenőrizni, és a dózist szükség szerint emelni kell.</u>
Takrolimusz (0,1 mg/ttkg egyszeri dózis)	Takrolimusz C_{max} ↑ 117% Takrolimusz AUC_t ↑ 221%	A vorikonazol-kezelés kezdetekor takrolimuszt kapó betegeknél a takrolimusz dózis harmadára való csökkentése és a takrolimusz-szint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett takrolimusz-szintet nephrotoxicitással hozták kapcsolatba. <u>A vorikonazol-kezelés befejezésekor a takrolimusz-szintet gondosan ellenőrizni kell, és a dózist szükség szerint emelni kell.</u>
Hosszú hatású opioidok [CYP3A4-szubsztrátok]		
Oxikodon (10 mg egyszeri dózis)	Egy független, publikált tanulmányban, Oxikodon C_{max} ↑ 1,7- szeres Oxikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-szeres	Az oxikodon és a CYP3A4 által metabolizált hosszú hatású opioidok (pl. hidrokodon) dózisének csökkentése válhat szükségessé. Az opioidokhoz társuló mellékhatások gyakori ellenőrzése javasolt.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Metadon (naponta egyszer 32-100 mg) [CYP3A4-szubsztrát]	R-metadon (aktív) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktív) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	A metadonnal összefüggő mellékhatások és toxicitás, – beleértve a QTc-szakasz megnyúlását – folyamatos monitorozása ajánlott az együttadás során. A metadon dózisának csökkentése szükséges lehet.
Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAIDs) [CYP2C9- szubsztrátok] Ibuprofen (400 mg egyszeri adag) Diklofenák (50 mg egyszeri adag)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenák C_{max} ↑ 114% Diklofenák $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Az NSAID-okhoz társuló mellékhatások és toxicitás gyakori ellenőrzése javasolt. Az NSAID-ok dózisának csökkentése szükséges lehet.
Omeprazol (40 mg naponta egyszer)* [CYP2C19- inhibitor; CYP2C19- és CYP3A4-szubsztrát]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazol C_{max} ↑ 15% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41% A vorikonazol egyéb CYP2C19-szubsztrát protonpumpa gátlók metabolizmusát is gátolhatja és ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját is megnövelheti.	A vorikonazol dózis módosítására nincs szükség. A vorikonazol-kezelés kezdetén a 40 mg és afeletti dózisban már omeprazolt kapó betegeknél az omeprazol dózisát a felére kell csökkenteni.
Orális fogamzásgátlók* [CYP3A4-szubsztrát; CYP2C19- inhibitor] 1 mg noretiszteron és 0,035 mg etinilösztadiol naponta egyszer)	Etinilösztadiol C_{max} ↑ 36% Etinilösztadiol UC_{τ} ↑ 61% Noretiszteron C_{max} ↑ 15% Noretiszteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Az orális fogamzásgátlókkal összefüggő mellékhatások gyakori ellenőrzése javasolt.

Gyógyszer <i>[Kölcsönhatási mechanizmus]</i>	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Rövid hatású opioidok <i>[CYP3A4-szubsztrátok]</i> Alfentanil (20 µg/ttkg egyszeri adag, egyidejűleg alkalmazott naloxonnal) Fentanil (5 µg/ttkg egyszeri adag)	Egy független, publikált tanulmányban, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6-szoros Egy független, publikált tanulmányban, Fentanil AUC _{0-∞} ↑ 1,34-szeres	A vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az alfentanil, fentanil, valamint az alfentanilhoz hasonló szerkezetű és CYP3A4 által metabolizált rövid hatású opioidok (pl. szufentanil) dózisának csökkentését fontolóra kell venni. A légzésdepresszió és egyéb, az opioidokhoz társuló mellékhatások hosszabb ideig tartó és gyakori ellenőrzése javasolt.
Sztatinok (pl. lovasztatin) <i>[CYP3A4-szubsztrátok]</i>	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a CYP3A4 által metabolizált sztatinok plazmaszintjét, ami rhabdomyolysishez vezethet.	Ha a vorikonazol és a CYP3A4 által metabolizált sztatinok együttes alkalmazása nem kerülhető el, meg kell fontolni a sztatin dózisának csökkentését.
Szulfonilurea-származékok (többek között, de nem kizárólag: tolbutamid, glipizid és gliburid) <i>[CYP2C9-szubsztrátok]</i>	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a szulfonilurea-származékok plazmaszintjét és ezért hypoglykaemiát okozhat.	Az együttladás alatt a vércukorszint gondos ellenőrzése javasolt. Az együttladás alatt meg kell fontolni a szulfonilurea-származékok dózisának csökkentését.
Vinka alkaloidok (többek között, de nem kizárólag: vinkrisztin és vinblasztin) <i>[CYP3A4-szubsztrátok]</i>	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a vinka alkaloidok plazmaszintjét és neurotoxicitáshoz vezethet.	Az együttladás alatt meg kell fontolni a vinka alkaloidok dózisának csökkentését.
Egyéb HIV-proteáz-gátlók (többek között, de nem kizárólag: szakvinavir, amprenavir és nelfinavir)* <i>[CYP3A4-szubsztrátok és inhibitorok]</i>	Klinikai vizsgálatokat nem végeztek. <i>In vitro</i> vizsgálatok mutatják, hogy a vorikonazol gátolhatja a HIV-proteáz-gátlók metabolizációját és azt, hogy a vorikonazol metabolizációját gátolhatja a HIV-proteáz-gátlók.	Együttladásakor az esetleges gyógyszer toxicitás megjelenése, illetve a hatás elmaradása miatt gondosan ellenőrizni kell és szükséges lehet a dózis módosítása.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Egyéb nem nukleozid típusú reverztranszkriptáz-gátlók (NNRTI) (többek között, de nem kizárólag: delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-szubsztrátok, -inhibitorok vagy CYP450-induktorok]	Klinikai vizsgálatokat nem végeztek. <i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a NNRTI-k gátolhatják a vorikonazol metabolizációját és a vorikonazol gátolhatja az NNRTI-k metabolizációját. Az efavirenz vorikonazolra gyakorolt hatása alapján az NNRTI-k indukálhatják a vorikonazol metabolizációját.	A vorikonazol és az NNRTI-k együttadásakor a betegeket az esetleges gyógyszertoxicitás megjelenése, illetve a hatás elmaradása miatt gondosan ellenőrizni kell, és a dózis módosítása lehet szükséges.
Tretinoin [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a tretinoin koncentrációját és fokozhatja a mellékhatások kockázatát (pseudotumor cerebri, hypercalcaemia).	A vorikonazol-kezelés alatt és annak abbahagyása után is javasolt a tretinoin dózisának módosítása.
Cimetidin (400 mg naponta kétszer) [nem specifikus CYP450-inhibitor és emeli a gyomor pH-t]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Dózismódosításra nincs szükség.
Digoxin (0.25 mg naponta egyszer) [P-gp-szubsztrát]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Indinavir (800 mg naponta háromszor) [CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Makrolid antibiotikumok Eritromicin (1 g naponta kétszer) [CYP3A4-inhibitor] Azitromicin (500 mg naponta egyszer)	Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔ Vorikonazolnak sem az eritromicinre, sem az azitromicinre gyakorolt hatása nem ismert.	Dózismódosításra nincs szükség.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Mikofenolsav (1 g egyszeri dózis) [UDP-glükuronil-transzferáz- szubsztrát]	Mikofenolsav $C_{\max}$ ↔ Mikofenolsav AUC_t ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Kortikoszteroidok Prednizolon (60 mg egyszeri dózis) [CYP3A4-szubsztrát]	Prednizolon $C_{\max}$ ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Dózismódosításra nincs szükség. A hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budezonidot és intranasalis kortikoszteroidokat) kezelésben részesülő betegeket gondosan monitorozni kell mellékvesekéreg- károsodás tekintetében mind a kezelés alatt, mind a vorikonazol-kezelés leállításakor (lásd 4.4 pont).
Ranitidine (150 mg naponta kétszer) [növeli a gyomor pH-t]	Vorikonazol $C_{\max}$ és AUC_t ↔	Dózismódosításra nincs szükség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a VFEND terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Állatokon végzett kísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A lehetséges kockázat emberekre nézve nem ismert.

A VFEND-et nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve, ha az anyai előny egyértelműen felülmúlja az esetleges magzati kockázatot.

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korú nőknek a kezelés alatt mindig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Szoptatás

A vorikonazol kiválasztódását az anyatejbe nem vizsgálták. A VFEND kezelés megkezdésekor a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Egy állatokon végzett kísérletben sem a hím, sem a nőstény patkányokon nem mutatták ki a termékenység károsodását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VFEND közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Átmeneti és reverzibilis látászavarokat okozhat, beleértve a homályos látást, a megváltozott/fokozott vizuális érzékelést és/vagy fotofóbiát. Ezen tünetek jelentkezésekor a betegnek kerülnie kell a potenciálisan veszélyes feladatok végzését, mint például a vezetés vagy a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Biztonsági profil összefoglalása

A vorikonazol felnőttekre vonatkozó biztonsági jellemzőit több mint 2000 személyt (ezek közül 1603 felnőtt beteg terápiás klinikai vizsgálatokban vett részt), valamint további 270, profilaktikus klinikai vizsgálatban részt vevő felnőttet tartalmazó integrált biztonságossági adatbázisra alapozzuk. Ez heterogén populáció, melyben malignus hematológiai betegségben szenvedők, oesophagealis candidiasisban és refrakter gombás fertőzésekben szenvedő HIV fertőzöttek, nem neutropeniás candidaemias, illetve aspergillosis betegek valamint egészséges önkéntesek is találhatók.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a látáskárosodás, láz, bőrkütiés, hányás, émelygés, hasmenés, fejfájás, perifériás ödéma, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, légzési distress és hasi fájdalom voltak.

Ezek a mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Nem mutatkozott klinikailag jelentős különbség, ha a vizsgálat biztonságossági adatait kor, rassz vagy nem szerint elemezték.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Mivel a vizsgálatok többsége nyílt jellegű volt, az alábbi táblázat szervrendszerenként csoportosítva tartalmaz minden okozati viszonyban lévő mellékhatást és azok gyakorisági kategóriáit 1873 felnőtt összevont terápiás (1603) és profilaktikus (270) vizsgálatok adatai alapján.

A gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerültek megadásra:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vorikonazollal kezelt egyéneknél jelentett mellékhatások:

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
Fertőző betegségek és parazitaferőzések		sinusitis	pseudomembranosus colitis		
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		laphámsejtes carcinoma (beleértve az <i>in situ</i> cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is)*, **			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		agranulocytosis ¹ , pancytopenia, thrombocytopenia ² , leukopenia, anaemia	csontvelő elégtelenség, lymphadenopathia, eosinophilia	disseminált intravasculáris coagulatio	

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenység	anaphylactoid reakció	
Endokrin betegségek és tünetek			mellékvesekéreg-elégtelenség, hypothyreosis	hyperthyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	peripheriás oedema	hypoglykaemia, hypokalaemia, hyponatraemia			
Pszichiátriai kórképek		depresszió, hallucináció, szorongás, insomnia, agitáció, zavart állapot			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	convulsio, ájulás, tremor, fokozott izomtónus ³ , paraesthesia, somnolentia, szédülés	agyoedema, encephalopathia ⁴ , extrapyramidalis zavar ⁵ , perifériás neuropathia, ataxia, hypaesthesia, ízérvészavar	hepaticus encephalopathia, Guillain–Barre-szindróma, nystagmus	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	látáskárosodás ⁶	retinalis vérzés	látóideg rendellenesség ⁷ , papilloedema ⁸ , oculogyriás krízis, diplopia, scleritis, blepharitis	opticus atrophia, cornea homály	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			halláscsökkenés, vertigo, tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		supraventricularis arrhythmia, tachycardia, bradycardia	kamrafibrilláció, kamrai extrasystolék, kamrai tachycardia, elektrokardiogramon QT megnyúlás, supraventricularis tachycardia	torsades de pointes, teljes atrioventricularis blokk, szárblokk, nodalis ritmus	
Érbetegségek és tünetek		hypotonia, phlebitis	thrombophlebitis, lymphangitis		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	respiratorikus distressz ⁹	akut légzési distressz szindróma, tüdőoedema			

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, émelygés	ajakgyulladás, dyspepsia, székrekedés, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, nyelvduzzanat, duodenitis, gastroenteritis, glossitis		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	icterus, cholestaticus icterus, hepatitis ¹⁰	májelégtelenség, hepatomegalia, cholecystitis, cholelithiasis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés	exfoliatív dermatitis, alopecia, maculopapularis bőrkiütés, pruritus, erythema, fototoxicitás**	Stevens–Johnson-szindróma ⁸ , purpura, urticaria, allergiás dermatitis, papuláris bőrkiütés, macularis bőrkiütés, ekcéma	toxicus epidermalis necrolysis ⁸ , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ⁸ , angiooedema, keratosis actinica*, pseudoporphyria, erythema multiforme, psoriasis, gyógyszerkiütés,	cutan lupus erythematosus, szeplők*, lentigo*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		hátfájdalom	arthritis, periostitis*,**		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		akut veseelégtelenség, haematuria	renalis tubularis necrosis, proteinuria, nephritis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz	mellkasi fájdalom, arcoedema ¹¹ , asthenia, hidegrázás	reakció az infúzió helyén, influenzaszerű betegség		

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett kreatininszint a vérben	a vér karbamidszintjének emelkedése, a vér koleszterinszintjének emelkedése		

*A forgalomba hozatalt követően azonosított, gyógyszer okozta mellékhatás

**A gyakorisági kategória egy megfigyeléses vizsgálaton alapul, amelyben másodlagos adatforrásokból származó, valós körülmények között keletkezett adatokat használtak fel Svédországban

¹ Beleértve: lázas neutropenia és neutropenia is.

² Beleértve: immun thrombocytopeniás purpura is.

³ Beleértve: tarkómerevség és a tetania is.

⁴ Beleértve: hypoxiás-ischaemiás encephalopathia és a metabolikus encephalopathia is.

⁵ Beleértve: akathisia és parkinsonismus is.

⁶ Lásd a „Látáskárosodás” című bekezdést a 4.8 pontban.

⁷ A forgalomba hozatal után beszámoltak hosszan tartó opticus neuritistről. Lásd 4.4 pont.

⁸ Lásd 4.4 pont.

⁹ Beleértve: nehézlégzés és terheléses nehézlégzés is.

¹⁰ Beleértve: gyógyszer által okozott májkárosodás, toxikus hepatitis, hepatocellularis károsodás és hepatotoxicitás is.

¹¹ Beleértve: periorbitalis oedema, ajaködema és szájoedema is.

Egyes mellékhatások leírása

Látáskárosodások

Klinikai vizsgálatokban a vorikonazollal kapcsolatban gyakoriak voltak a látáskárosodások (beleértve: homályos látás, fénykerülés, chloropsia, chromatopsia, színvaktság, cyanopsia, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, hemeralopia, oscillopsia, photopsia, scotoma scintillans, csökkent látásélesség, látási fényesség, látótér defectus, üvegtesti homályok és xanthopsia). Ezek a látáskárosodások átmenetiek és teljes mértékben visszafordíthatók voltak, többségükben 60 percen belül spontán megszűntek, továbbá klinikailag szignifikáns, hosszútávú, a látásra gyakorolt hatások nem voltak megfigyelhetők. Bizonyított, hogy a vorikonazol dózisok ismétlésével ez a hatás gyengül. A látáskárosodások általában enyhék voltak, ritkán vezettek a kezelés megszakításához, hosszútávú következménnyel pedig nem jártak. A látáskárosodások a nagyobb plazmakoncentrációval és/vagy dózissal hozhatók kapcsolatba.

A hatásmechanizmus ismeretlen, támadáspontja azonban valószínűleg a retinán belül van. Egészséges önkénteseken vizsgálva a vorikonazolnak a retina működésére kifejtett hatását, a vorikonazol csökkentette az elektroretinogram (ERG) hullám amplitudóját. Az ERG az elektromos impulzusokat méri a retinában. Az ERG változások a 29 napos kezelés során nem fokozódtak tovább, és a vorikonazol kezelés befejezésével teljes mértékben visszaállt az eredeti állapot.

A forgalomba hozatalt követően jelentések érkeztek hosszan tartó vizuális nemkívánatos eseményekről (lásd 4.4 pont).

Dermatológiai reakciók

A klinikai vizsgálatok során a dermatológiai reakciók nagyon gyakoriak voltak a vorikonazollal kezelt betegek körében, de ezek a betegek valamilyen súlyos alapbetegségben szenvedtek, és több különböző gyógyszert szedtek egyszerre. A bőrkiütések többsége enyhe-közepesen súlyos volt. A VFEND-kezelés alatt a betegeknél súlyos bőrreakciók (SCAR) alakultak ki, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) (nem gyakori), a toxicus epidermalis necrolysist (TEN) (ritka), az

eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) (ritka) és az erythema multiformét (ritka) is (lásd 4.4 pont).

Ha a betegen bőrkiütések jelennek meg, szoros monitorozásra van szükség, és ha a laesiók progrediálnak, le kell állítani a VFEND adását. Fényérzékenységi reakciókat – például szeplők, lentigo és keratosis actinica – jelentettek, különösen hosszantartó kezelés esetén (lásd 4.4 pont).

A bőr laphámsejtes carcinomájáról (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be olyan betegeknél, akik hosszantartó VFEND-kezelésben részesültek; ennek mechanizmusát még nem határozták meg (lásd 4.4 pont).

Májfunkciós tesztek

A vorikonazol klinikai vizsgálatai során a normálérték felső határát több, mint 3-szorosan meghaladó (nemkívánatos eseményt nem feltétlenül okozó) transzamináz-emelkedések összes előfordulása a vorikonazol kapott felnőttek körében 18,0% (319/1768), a gyermekek körében 25,8% (73/283) volt, a terápiás és profilaktikus alkalmazások adatainak összesítése szerint. A májfunkciós értékek rendellenességei a magasabb plazmakoncentrációval és/vagy dózissal hozhatóak kapcsolatba. A rendellenes májfunkciós értékek az esetek túlnyomó részében normalizálódtak a kezelés során dózismódosítás nélkül vagy dózismódosítást, illetve a kezelés megszakítását követően.

A vorikonazol egyéb súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél kapcsolatba hozták súlyos májtoxicitás kialakulásával. Ezek között előfordult icterus, hepatitis és halált okozó májelégtelenség is (lásd 4.4 pont).

Profilaxis

Egy nyílt elrendezésű, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, amelyben felnőtt és serdülőkorú, korábbi igazolt vagy valószínűsíthető IFI (invazív gombás fertőzés) nélküli, allogén HSCT-recipientek elsődleges profilaxisaként alkalmazott vorikonazol és itrakonazol hasonlították össze, a betegek 39,3%-nál jelentették a vorikonazol nemkívánatos események miatti végleges leállítását az itrakonazol kar betegeinek 39,6%-val szemben. A kezelés során kialakult hepatikus nemkívánatos események miatt a vizsgálati gyógyszer végleges leállítására került sor a vorikonazollal kezelt betegek közül 50 (21,4%) és az itrakonazollal kezelt betegek közül 18 betegnél (7,1%).

Gyermekek és serdülők

A vorikonazol biztonságosságát 288, 2 és betöltött 12. év közötti (169), illetve 12 és betöltött 18. év közötti (119) korú gyermek és serdülő bevonásával vizsgálták, akik profilaktikus céllal (183), illetve terápiás céllal (105) kaptak vorikonazol klinikai vizsgálatokban. A vorikonazol biztonságosságát további 158, 2 és betöltött 12. év közötti korú gyermek részvételével vizsgálták méltányossági alapon kiterjesztett használati programok keretében. Összességében, a vorikonazol biztonságossági profilja a gyermekek és serdülők körében a felnőttekéhez volt hasonló. Azonban a felnőttekkel összehasonlítva, a gyermekgyógyászati betegeknél a klinikai vizsgálatokban egy, a nemkívánatos eseményként jelentett májenzim-emelkedés nagyobb gyakoriságára irányuló tendencia volt megfigyelhető (a transzamináz-emelkedés gyermekeknél és serdülőknél 14,2%-ban, míg felnőtteknél 5,3%-ban fordult elő). A forgalomba hozatalt követő adatok alapján a bőrreakciók (különösen az erythema) előfordulása gyakoribb lehet gyermekeknél és serdülőknél, mint a felnőtteknél.

Egy „compassionate use” program keretében, ahol 22, 2 évnél fiatalabb beteg kapott vorikonazol, az alábbi mellékhatásokat (nem zárható ki az összefüggés a vorikonazollal) jelentették: fényérzékenységi reakció (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), emelkedett bilirubinérték (1), májenzimek emelkedése (1), kiütés (1) és papillaoedema (1).

A forgalomba hozatalt követően vannak pancreatitisről szóló beszámolók gyermekkorú betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során három esetben fordult elő véletlen túladagolás. Mindegyik gyermekeknél történt, akik a vorikonazol ajánlott intravénás dózisának legfeljebb ötszörösét kapták. Mellékhatásként egy esetben 10 percig tartó fotofóbiát jelentettek.

A vorikonazolnak nincs ismert antidotuma.

Hemodialízis során a vorikonazol clearance-e 121 ml/perc. Túladagolás esetén a hemodialízis segítheti a vorikonazol szervezetből való eltávolítását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes gyógyszerek, triazol-származékok, ATC kód: J02A C03

Hatásmechanizmus

A vorikonazol egy triazol típusú gombaellenes szer. A vorikonazol elsődleges hatásmechanizmusa, hogy gátolja a gomba citokróm P450 által mediált 14 alfa-szterol demetilációját, ez utóbbi a gombák ergoszterin bioszintézisének esszenciális lépése.

A 14 alfa-metil-szterol felhalmozódása összefüggésben van a gomba sejtfalában lévő ergoszterol következetes csökkenésével, és feltételezhetően ez eredményezi a vorikonazol gombaellenes hatását. A vorikonazol a gombák citokróm P450 enzim rendszerére szelektívebb, mint különböző emlősök citokróm P450 enzim rendszerére.

Farmakokinetikai/Farmakodinámiás összefüggések

Tíz terápiás vizsgálat során az egyének átlagos és maximális plazmakoncentrációjának középértéke 2425 ng/ml (interkvartilis tartomány 1193 és 4380 ng/ml között), illetve 3742 ng/ml (interkvartilis tartomány 2027 és 6302 ng/ml között) volt. Az átlagos, maximális és minimális vorikonazol-plazmakoncentráció és a hatásosság között nem találtak szoros összefüggést a terápiás vizsgálatok során, és a profilaktikus vizsgálatok során ezt a kapcsolatot nem vizsgálták.

A klinikai vizsgálatok adatainak farmakokinetikai és farmakodinámiái elemzése szoros összefüggést mutatott a vorikonazol plazmakoncentrációja és a májfunkciós vizsgálati értékek eltérései, illetve a látászavarok között. A profilaktikus vizsgálatok során dózismódosítást nem vizsgáltak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

In vitro a vorikonazol széles spektrumú gombaellenes aktivitást mutat. Antifungális hatása a *Candida* fajokra (beleértve a flukonazol rezisztens *C. krusei*-t és a rezisztens *C. glabrata* törzseket, valamint a *C. albicans* törzseket is), és fungicid hatása van az összes vizsgált *Aspergillus* fajra. Továbbá a vorikonazol *in vitro* fungicid hatást mutat az újabban előtérbe kerülő gombás kórokozók ellen, beleértve olyanokat, mint a *Scedosporium* vagy a *Fusarium*, amelyek korlátozottan érzékenyek a meglévő gombaellenes szerekre.

Klinikai hatásosságot (definíció szerint: teljes vagy részleges válasz) mutatott *Aspergillus* fajok, beleértve *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* fajok, beleértve *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* valamint a *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* és a *C. guilliermondii* korlátozott számú esetében; *Scedosporium* fajok, beleértve *S. apiospermum*, *S. prolificans* és *Fusarium* spp. esetében.

Egyéb kezelt gombás fertőzések (gyakran részleges vagy teljes válasszal) között megtalálhatók az alábbiak izolált esetei: *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* fajok beleértve *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* és *Trichosporon* fajok beleértve *T. beigelii* fertőzések is. *In vitro* aktivitást tapasztaltak klinikai izolátumok ellen a következő esetekben: *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* fajok, *Cladophialophora* fajok és *Histoplasma capsulatum*. A legtöbb törzset a 0,05-2 mikrogramm/ml közti vorikonazol-koncentráció gátolta.

In vitro aktivitás mutatkozott a következő kórokozók ellen, bár klinikai jelentősége nem ismert: *Curvularia* fajok és *Sporothrix* fajok.

Határértékek

A kezelés megkezdése előtt mintát kell venni gombatenyésztésre és egyéb releváns laboratóriumi vizsgálatokat (szerológiai, hisztopatológiai) is el kell végezni a kiváltó kórokozó izolálása és azonosítása céljából. A kezelést a tenyésztés és a laboratóriumi vizsgálatok eredményének ismertetése előtt is el lehet kezdeni, mielőtt ezek az eredmények hozzáférhetők, a fertőzés elleni kezelést ennek megfelelően módosítani kell.

A humán fertőzések kialakulásáért leggyakrabban felelős fajok a *C. albicans*, a *C. parapsilosis*, a *C. tropicalis*, a *C. glabrata* és a *C. krusei*, melyek mindegyiknél a vorikonazol minimális gátló koncentrációja (MIC-értéke) általában kisebb mint 1 mg/l.

Ugyanakkor, a vorikonazol *Candida* fajokkal szembeni *in vitro* aktivitása nem egységes. Specifikusan a *C. glabrata* esetén, a vorikonazolnak a flukonazol-rezisztens izolátumoknál mért MIC-értékei magasabbak voltak, mint a flukonazolra érzékeny izolátumoknál. Ezért a *Candida* faj-szintű meghatározását mindenképpen meg kell próbálni. Amennyiben antifungális szerekre való érzékenységi vizsgálat elvégzése lehetséges, a mért MIC-értékek interpretálása történhet az European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) által meghatározott határérték-kritériumok alapján.

EUCAST határértékek

Candida és Aspergillus fajok	Minimális Gátló Koncentráció (Minimal Inhibitory Concentration – MIC) (mg/l)	
	≤E (Érzékeny)	>R (Rezisztens)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
<i>Candida krusei</i>	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
Fajtól független határértékek <i>Candida</i> esetében ³	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Nincs elég bizonyíték ⁵	Nincs elég bizonyíték ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Nincs elég bizonyíték ⁵	Nincs elég bizonyíték ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Nincs elég bizonyíték ⁵	Nincs elég bizonyíték ⁵
Fajtól független határértékek ⁶	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték

¹ Az érzékeny/mérsékelt érzékeny határértékek feletti MIC-értékkel rendelkező törzsek előfordulása ritka, illetve eddig nem számoltak be róluk. Minden ilyen izolátum azonosítását, illetve az ezekkel végzett antifungális érzékenységi vizsgálatokat meg kell ismételni, és az eredmény megerősítését követően referencia laboratóriumba kell küldeni. Amíg nincs bizonyíték a jelenlegi rezisztencia-határérték feletti MIC-értékkel rendelkező izolátumok klinikai válaszára vonatkozóan, addig rezisztensnek kell tekinteni ezeket. Az alább felsorolt fajok által okozott fertőzések során a klinikai válasz 76%-os volt, amikor a MIC-értékek az epidemiológiai határértékeknel alacsonyabbak vagy azokkal egyenlők voltak. Így tehát a *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* és a *C. tropicalis* vad típusú populációi érzékenyek tekintendők.

² Ezen fajok esetén az epidemiológiai határértékek (ECOFF-epidemiological cut-off values) általában magasabbak, mint a *C. albicans* esetében.

³ A fajtól független határértékeket főként a farmakokinetikai/farmakodinámiás adatok alapján határozták meg, és függetlenek a specifikus *Candida* fajok MIC-érték-eloszlásától. Csak azon organizmusok esetében használatosak, amelyeknél nem állnak rendelkezésre specifikus határértékek.

⁴ Az ATU-érték (Area of technical uncertainty) 2. Rezisztensként jelentendő a következő megjegyzéssel kiegészítve: „Egyes klinikai esetekben (non-invazív fertőzési formák) alkalmazható a vorikonazol, amennyiben az expozíció időtartama elegendő.”

⁵ Ezekben a fajokban az ECOFF-értékek általában kétszeres hígításúak az *A. fumigatus* értékeihez képest.

⁶ A fajtól független határértékek nem kerültek meghatározásra.

Klinikai tapasztalat

A sikeres kezelést ebben a fejezetben teljes vagy részleges válaszként határozzuk meg.

Aspergillus fertőzések – hatásosság aspergillosisban szenvedő, rossz prognózisú betegeknél

A vorikonazol *in vitro* fungicid hatással bír az *Aspergillus* fajok ellen. Az akut invazív aspergillosis elsődleges kezelése során a vorikonazol hatásosságát és túlélési előnyét a hagyományos amfotericin B-hez képest egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus vizsgálatban bizonyították, amelyben 277 immunhiányos beteget kezeltek 12 héten át. Az első 24 órában 12 óránként intravénásan adott 6 mg/ttkg-os telítő dózist követően 12 óránként 4 mg/ttkg-os fenntartó dózisban alkalmazták a vorikonazolt legalább 7 napon keresztül. Ezután lehetett átállni a 12 óránként 200 mg *per os* gyógyszerformával történő kezelésre. Az intravénás kezelés átlagos hossza 10 nap volt (2-85 napos tartományban). Az intravénás vorikonazol-kezelést követően a *per os* alkalmazott terápia átlagos hossza 76 nap volt (2-232 napos tartományban).

Kielégítő általános választ (a fertőzésnek tulajdonítható tünetek, a radiológiai/bronchoscopos elváltozások teljes vagy részleges javulását) tapasztaltak a vorikonazollal kezelt betegek 53%-ánál, szemben az összehasonlító gyógyszerrel kezelt betegek 31%-ával. A vorikonazol 84 napos túlélési rátája statisztikailag szignifikánsan jobb volt, mint az összehasonlító gyógyszer esetében, valamint klinikailag és statisztikailag szignifikáns előny mutatkozott mind a túlélés, mind pedig a toxicitás miatti megszakításig eltelt idő szempontjából a vorikonazol javára.

Ez a vizsgálat megerősítette egy korábbi prospektív vizsgálat eredményeit, amelyben pozitív eredmény mutatkozott rossz prognózisú betegeknél, beleértve a graft versus host betegséget és különösképpen az agyi infekciókat (amelyek rendszerint majdnem 100%-os mortalitással járnak).

A vizsgálatokban kezelték agyi, sinus, tüdő és disszeminált aspergillosist csontvelő- és szervátültetetéses, rosszindulatú hematológiai betegségekben, daganatos betegségekben és AIDS-ben szenvedő betegeket is.

Candidaemia nem neutropéniás betegeknél

Egy nyílt elrendezésű, összehasonlító vizsgálat mutatta ki a vorikonazol és amfotericin B-t követő flukonazol séma hatásosságát candidaemia elsődleges kezelésében. 370 nem neutropéniás igazoltan candidaemiás beteget (12 év feletti) vontak be a vizsgálatba, közülük 248-at vorikonazollal kezelték. A vorikonazol csoportból kilenc alanyuk, az amfotericin B-t követő flukonazol csoportból 5 alanyuk mikológiailag igazolt mély szöveti fertőzése is volt. A veseelégtelenségben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A közepes kezelési időtartam mindkét karon 15 nap volt. Az elsődleges elemzésben a gyógyszert nem ismerő Adatellenőrzési Bizottság (Data Review Committee, DRC) értékelte a sikeres választ, melyet a kezelés befejezése után (End of Therapy – EOT) 12 héttel a fertőzés valamennyi klinikai jelének és tünetének megszűnésével/javulásával és a *Candida* vérből, illetve a mély szövetekből történő eradikációjával definiáltak. Azon betegeket, akiket a kezelés befejezése után 12 héttel nem értékelték, sikertelen esetnek nyilvánították. Ebben az elemzésben mindkét karon a sikeres válaszok aránya 41% volt.

A másodlagos elemzés alapján, mely a DRC által az utolsó értékelhető időpontban végzett felmérés eredményét használta fel (EOT, illetve az azt követő 2, 6 vagy 12 héttel), a vorikonazol és az amfotericin B-t követő flukonazol séma sikeres válaszána aránya 65%, illetve 71% volt.

A vizsgálok által ezen időpontokban meghatározott sikeres kimenetel az alábbi táblázatban látható.

<i>Időpont</i>	<i>Vorikonazol (N=248)</i>	<i>Amfotericin B → flukonazol (N=122)</i>
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 héttel a kezelés befejezése után	125 (50%)	62 (51%)
6 héttel a kezelés befejezése után	104 (42%)	55 (45%)
12 héttel a kezelés befejezése után	104 (42%)	51 (42%)

Súlyos, refrakter *Candida* fertőzések

A vizsgálat 55 súlyos, refrakter, szisztémás *Candida* fertőzésben (beleértve a candidaemiát, a disszeminált, vagy más invazív candidiasist) szenvedő beteget foglalt magában, akiknél a korábbi gombaellenes kezelés, főképpen flukonazollal, eredménytelennek bizonyult. A kezelésre adott válasz 24 beteg esetében volt sikeres (15 teljes, 9 részleges válasz). A flukonazol-rezisztens nem *albicans* fajok esetén a sikeres válaszok a következők voltak: 3/3 *C. krusei* (teljes válasz) és 6/8 *C. glabrata* (5 teljes, 1 részleges) fertőzés esetén. A klinikai eredményeket a csekélyszámú érzékenységi adat is megerősítette.

Scedosporium és *Fusarium* fertőzések

A vorikonazol hatékonynak bizonyult a következő ritka kórokozó gombák ellen:

Scedosporium fajok: 28 *S. apiospermum* által fertőzött beteg közül 16 esetben (6 teljes, 10 részleges válasz) volt sikeres a vorikonazol-kezelés, 7 *S. prolificans* fertőzöttből pedig 2 esetében (mindkettő részleges válasz). Továbbá 3 beteg közül, akiknek a fertőzését egynél több organizmus okozta, beleértve *Scedosporium* fajokat, egy esetben tapasztaltak sikert.

Fusarium fajok: 17 betegből hetet (3 teljes, 4 részleges válasz) kezeltek sikeresen vorikonazzal. Ebből a 7 betegből háromnak szem, egynek sinus, háromnak pedig szisztémás fertőzése volt. További négy fusariosisban szenvedő betegnek volt számos más organizmus által okozott fertőzése is, közülük 2 esetében volt sikeres a kezelés.

A fent említett ritka fertőzésekben szenvedő, vorikonazzal kezelt betegek többsége nem bírta a korábbi antifungális kezeléseket, vagy azok hatástalannak bizonyultak.

Invazív gombás fertőzések (IFI) elsődleges profilaxisa – Hatásosság olyan HSCT-recipienteknél, akiknél korábban nem állt fenn igazolt vagy valószínűsíthető IFI

Egy nyílt elrendezésű, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban elsődleges profilaxisként alkalmazott vorikonazol és itrakonazol hasonlítottak össze felnőtt és serdülőkorú, korábbi igazolt vagy valószínűsíthető IFI (invazív gombás fertőzés) nélküli, allogén HSCT-recipientek esetében. Sikeres kimenetelnek az számított, ha a vizsgálati gyógyszerrel a profilaxist a HSCT-től számított 100 napon keresztül lehetett folytatni (14 napnál hosszabb megszakítás nélkül), valamint a HSCT-től számított 180 napos túlélés igazolt vagy valószínűsíthető IFI nélkül. A módosított beválasztás szerinti (MITT) csoportban 465 allogén HSCT-recipient volt, a betegek 45%-ánál állt fenn AML. Az összes beteg 58%-ánál végeztek myeloablatív kondicionáló kezelést. A vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxist a HSCT után azonnal megkezdték: 224 beteg vorikonazol, 241 beteg pedig itrakonazol kapott. A vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxis időtartamának mediánértéke 96 nap volt a vorikonazol, és 68 nap volt az itrakonazol esetében, a MITT csoportban.

Az alábbi táblázat bemutatja a sikerességi arányokat és egyéb másodlagos végpontokat:

Vizsgálati végpont	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidenciaintervallum (CI)	P-érték
Sikeres kimenetel a 180. napon*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Sikeres kimenetel a 100. napon	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Legalább 100 napig végzett profilaxis a vizsgálati gyógyszerrel	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Túlélés a 180. napig	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a 180. napig	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a 100. napig	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a vizsgálati gyógyszer alkalmazása alatt	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t és a p-értékeket a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Az alábbi két táblázat az áttörési IFI arányát a 180. napig, valamint a 180. napi sikeres kimenetelként definiált elsődleges vizsgálati végpontot mutatja meg, az AML-betegek és a myeloablatív kondicionáló adagolási rendek esetében, ilyen sorrendben:

AML

Vizsgálati végpontok	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidenciaintervallum (CI)
Áttöréssel IFI – 180. nap	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Sikeres kimenetel a 180. napon*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** 5%-os küszöböt alkalmazva, a non-inferioritás bizonyított

*** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Myeloablatív kondicionáló kezelés

Vizsgálati végpontok	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidenciaintervallum (CI)
Áttöréssel IFI – 180. nap	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **
Sikeres kimenetel a 180. napon*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)***

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** 5%-os küszöböt alkalmazva, a non-inferioritás bizonyított

*** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Invazív gombás fertőzések (IFI) másodlagos profilaxisa – Hatásosság olyan HSCT-recipienteknél, akiknél korábban igazolt vagy valószínűsíthető IFI állt fenn

A vorikonazol másodlagos profilaxisként vizsgálták egy nyílt elrendezésű, nem összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, olyan felnőtt, allogén HSCT-recipientek körében, akiknél korábban igazolt vagy valószínűsíthető IFI állt fenn. Az elsődleges végpont az igazolt vagy valószínűsíthető IFI előfordulásának gyakorisága volt a HSCT-t követő egy év alatt. Az MITT csoportban 40 olyan beteg volt, akiknél korábban fennállt IFI, közülük 31 aspergillosis, 5 candidiasis és 4 egyéb IFI eset volt. A MITT csoportban a vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxis időtartamának mediánértéke 95,5 nap volt.

A HSCT utáni első évben a betegek 7,5%-nál (3/40) alakult ki igazolt vagy valószínűsíthető IFI, ebből egy eset candidaemia, egy eset scedosporiosis (mindkét eset korábbi IFI relapszusa volt), egy eset pedig zygomycosis volt. A 180. napon a túlélési arány 80,0% (32/40) volt, 1 év után pedig 70,0% (28/40).

A kezelés időtartama

A klinikai vizsgálatok során 705 beteg részesült 12 hétnél hosszabb vorikonazol-kezelésben, 164 beteg pedig 6 hónapnál tovább kapott vorikonazolt.

Gyermekek és serdülők

Vorikonazollal kezeltek 53, 2 és betöltött 18. év közötti beteget két prospektív, nyílt elrendezésű, nem összehasonlító, multicentrikus klinikai vizsgálatban. Az egyik vizsgálatba 31 olyan beteget vontak be, akik lehetséges, igazolt vagy valószínűsíthető invazív aspergillosisban (IA) szenvedtek, közülük 14 betegnél állt fenn igazolt vagy valószínűsíthető IA, és őket belevették az MITT hatásossági elemzésekbe. A másik vizsgálatba 22 olyan beteget vontak be, akiknél invazív candidiasis állt fenn (beleértve a candidaemiát (ICC) és az oesophagealis candidiasist is (EC)), és akiknél elsődleges vagy mentőterápiára volt szükség; közülük 17 beteget vettek bele az MITT hatásossági elemzésekbe. Az IA-betegeknél a globális válasz teljes aránya 6 hét után 64,3% (9/14) volt, a globális válasz aránya 40% volt (2/5) a 2 és betöltött 12. év közötti betegeknél, és 77,8% volt (7/9) a 12 és betöltött 18. év közötti betegeknél. ICC-betegeknél a globális válasz aránya a kezelés végén 85,7% volt (6/7), az EC-betegeknél pedig a globális válasz aránya a kezelés végén 70% volt (7/10). A teljes válaszarány (ICC és EC kombinálva) 88,9% volt (8/9) a 2 és betöltött 12. év közötti betegeknél, és 62,5% volt (5/8) a 12 és betöltött 18. év közötti betegeknél.

A QTc-szakasz klinikai vizsgálatai

Egy placebo kontrollos, randomizált, egyszeri dózisú keresztezett vizsgálat során egészséges önkénteseken vizsgálták a vorikonazol és ketokonazol három különféle *per os* dózisainak QTc-szakaszra gyakorolt hatását. A placebobeállított közepes maximális alapértékről történő QTc emelkedés 800, 1200 és 1600 mg vorikonazol esetén 5,1, 4,8 és 8,2 msec, illetve 800 mg ketokonazol esetén 7,0 msec volt. A vizsgált csoportokban egyetlen beteg esetén sem növekedett a QTc értéke ≥ 60 msec-mal az alapérték fölé. Egyetlen beteg sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec-os küszöböt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános farmakokinetikai jellemzők

A vorikonazol farmakokinetikáját egészséges személyek, különleges betegcsoportok és betegek esetében jellemezték. Aspergillosis veszélyének kitett betegeknél (főként nyirok vagy vérképző szervek rosszindulatú daganatos betegségében szenvedők) 14 napon keresztül, naponta kétszer 200 mg, illetve 300 mg *per os* alkalmazás során gyors és megbízható felszívódást, felhalmozódást és nem lineáris farmakokinetikát figyeltek meg, ami megegyezett az egészséges személyeknél tapasztaltakkal.

A vorikonazol farmakokinetikája metabolizmusának telítődése miatt nem lineáris. A dózis növelésével az expozíció arányosnál nagyobb növekedését tapasztalták. Becslések szerint átlagosan a *per os* adag naponta kétszer 200 mg-ról naponta kétszer 300 mg-ra való emelése az expozíció 2,5-szeres emelkedésével jár (AUC_T). A 200 mg-os *per os* fenntartó dózis (vagy 100 mg a 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében) alkalmazása során elért vorikonazol-expozíció hasonló volt a 3 mg/ttkg dózisú intravénás kezelés esetén elért expozícióhoz. A 300 mg-os *per os* fenntartó dózis (vagy a 150 mg a 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében) alkalmazása során elért vorikonazol-expozíció hasonló volt a 4 mg/ttkg intravénás kezelés esetén elért expozícióhoz. Az ajánlott intravénás vagy *per os* telítő dózis alkalmazásával az egyensúlyi állapothoz közeli plazmakoncentráció az alkalmazás első 24 órájában kialakul. A telítő dózis nélkül az alanyok többségénél a felhalmozódás naponta kétszeri dózis többszöri adása után következik be, és a plazma vorikonazol-koncentráció egyensúlyi állapota 6 nap alatt alakul ki.

Felszívódás

A vorikonazol a *per os* alkalmazást követően gyorsan és szinte teljesen felszívódik, és a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) a beadás után 1-2 óra múlva éri el. A vorikonazol abszolút biohasznosulását 96%-ra becsülik *per os* adagolás után. Amikor a vorikonazol többszöri dózisát magas zsírtartalmú ételek fogyasztása mellett alkalmazták, 34%-kal, illetve 24%-kal csökkent a C_{max} és AUC_T .

A vorikonazol felszívódását a gyomor pH-jának változása nem befolyásolja.

Eloszlás

A vorikonazol eloszlási térfogatát egyensúlyi állapotban 4,6 l/ttkg-ra becsülik, ami arra utal, hogy a szövetekbe való eloszlás jelentős. A vorikonazol kb. 58%-a kötődik a plazmafehérjékhez. Nem protokoll szerint lefolytatott programban részt vevő nyolc beteg cerebrospinalis folyadékmintáiban minden esetben mérhető vorikonazol-koncentrációt találtak.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a vorikonazolt a máj citokróm P450 izoenzimek, a CYP2C19, CYP2C9 és CYP3A4 bontják le.

A vorikonazol farmakokinetikájában nagy egyéni különbségek vannak.

In vivo vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP2C19 szignifikánsan részt vesz a vorikonazol metabolizmusában. Ez az enzim genetikai polimorfizmust mutat. Például az ázsiai populációk 15-20%-a várhatóan gyenge metabolizáló. Az európaiak és a feketék esetében a gyenge metabolizálás elterjedtsége 3-5%. Európai és japán egészséges személyekben folytatott vizsgálatok azt mutatták,

hogy a gyenge metabolizálóknaál átlagosan négyszer nagyobb a vorikonazol expozíció (AUC_T), mint homozigóta, jól metabolizáló társaiknaál. Azokra az alanyokra, akik heterozigóta jól metabolizáló, átlagosan kétszer nagyobb vorikonazol-expozíció jellemző, mint a homozigóta jól metabolizáló személyekre.

A vorikonazol elsődleges metabolitja az N-oxid, amely a plazmában keringő radioizotóppal jelölt metabolitok 72%-át adja. Ennek a metabolitnak minimális a gombaellenes hatása, és nem járul hozzá a vorikonazol összhatásosságához.

Elimináció

A vorikonazol a májban történő metabolizmus útján eliminálódik, a dózis kevesebb mint 2%-a változatlan formában, a vizelettel ürül.

Radioizotóppal jelölt vorikonazol-dózis adása után a radioaktivitás körülbelül 80%-a jelent meg a vizeletben többszörös intravénás alkalmazást követően, többszörös *per os* dózis után pedig 83%. Az összes radioaktivitás túlnyomó része (>94%) mind a *per os*, mind pedig az intravénás alkalmazást követően az első 96 órában ürült ki.

A vorikonazol terminális felezési ideje a dózistól függ és 200 mg (*per os*) dózis esetében körülbelül 6 óra. A nem lineáris farmakokinetika miatt a terminális felezési idő nem alkalmas a vorikonazol felhalmozódásának vagy eliminációjának előrejelzésére.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknaál

Nemek szerint

Többszöri *per os* dózissal végzett vizsgálatban egészséges fiatal nők esetében a C_{max} -és AUC_T -értékek 83%-kal, illetve 113%-kal magasabbak voltak, mint egészséges fiatal (18-45 éves) férfiak esetében. Ugyanebben a vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a C_{max} és AUC_T tekintetében az egészséges idős férfiak és egészséges idős (≥ 65 éves) nők között.

A klinikai program során a nem alapján dózismódosítás nem történt. A férfi és nő betegeknaál tapasztalt biztonsági jellemzők és plazmakoncentrációk hasonlóak voltak. Nemek szerinti dózismódosításra tehát nincs szükség.

Idősek

Többszöri *per os* dózissal végzett vizsgálatban az egészséges idős (≥ 65 éves) férfiaknaál a C_{max} és AUC_T 61%-kal, illetve 86%-kal magasabb volt, mint egészséges fiatal (18-45 éves) férfiaknaál. Nem volt szignifikáns különbség a C_{max} és AUC_T tekintetében az egészséges idős (≥ 65 éves) nők és egészséges fiatal (18-45 éves) nők között.

A terápiás vizsgálatokban életkor alapján nem módosították a dózist. Összefüggést találtak a plazmakoncentráció és az életkor között. A vorikonazol biztonsági profilja fiatal és idős betegek esetében hasonló volt, így az időseknél dózismódosításra nincs szükség (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknek és serdülőknek javasolt dózis 112, 2 és betöltött 12. év közötti immunszuppresszált gyermekkel és 26, 12 és betöltött 17. év közötti immunszuppresszált serdülőkorú beteggel végzett populációs farmakokinetikai analízis adatain alapszik. A naponta kétszer adott 3 mg/ttkg, 4 mg/ttkg, 6 mg/ttkg, 7 mg/ttkg és 8 mg/ttkg többszöri adagolású intravénás dózist, és a naponta kétszer adott 4 mg/ttkg, 6 mg/ttkg és 200 mg többszöri adagolású *per os* (por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerforma alkalmazásával) dózist 3 gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatban értékelték. Egy, serdülőkorúakkal végzett farmakokinetikai vizsgálatban értékelték az első napon kétszer adott intravénás 6 mg/ttkg telítő dózist követően alkalmazott, naponta kétszer 4 mg/ttkg-os intravénás dózist, valamint a naponta kétszer 300 mg-os tabletta *per os* dózist. Nagyobb egyének közti variabilitást figyeltek meg a gyermekgyógyászati betegeknaál, mint a felnőtteknél.

A gyermekek és serdülők, valamint a felnőttek populációs farmakokinetikai adatainak összehasonlítása azt mutatta, hogy a várt teljes expozíció (AUC_T) a gyermekeknek adott 9 mg/ttkg intravénás telítő dózist követően összehasonlítható volt a 6 mg/ttkg intravénás telítő dózist kapó felnőttekével. A várható teljes expozíció gyermekeknél naponta kétszer 4 mg/ttkg intravénás fenntartó dózis alkalmazását követően összehasonlítható volt a naponta kétszer 3 mg/ttkg intravénás fenntartó dózist kapó felnőttekével, illetve gyermekeknél naponta kétszer 8 mg/ttkg intravénás dózis alkalmazását követően összehasonlítható volt a naponta kétszer 4 mg/ttkg intravénás dózist kapó felnőttekével. A várható teljes expozíció gyermekeknél a naponta kétszer *per os* adott 9 mg/ttkg (legfeljebb 350 mg) fenntartó dózis esetén összehasonlítható volt a naponta kétszer 200 mg *per os* adagot kapó felnőttekével. Egy 8 mg/ttkg intravénás dózis körülbelül kétszer nagyobb vorikonazol-expozíciót eredményez, mint egy *per os* 9 mg/ttkg adag.

A felnőttekénél magasabb gyermekgyógyászati intravénás fenntartó dózisok azt tükrözik, hogy a gyermekgyógyászati betegek eliminációs kapacitása kifejezettebb a nagyobb májtömeg:testtömeg arány miatt. Az orális biohasznosulás ugyanakkor korlátozott mértékű lehet olyan gyermekek esetében, akiknek felszívódási zavaruk vagy a korukhoz képest alacsony testtömegük van. Ezekben az esetekben intravénás vorikonazol adása javasolt.

A legtöbb serdülőkorú betegnél a vorikonazol-expozíció összehasonlítható volt az ugyanolyan adagolási sémát kapó felnőttekével. Ugyanakkor a felnőttekéhez képest alacsonyabb vorikonazol-expozíciót figyeltek meg néhány kis testtömegű, fiatal serdülőnél. Valószínű, hogy ezek a személyek a vorikonazolt inkább a gyermekekhez, és nem a felnőttekhez hasonlóan metabolizálják. A populációs farmakokinetikai adatok analízise alapján az 50 ttkg-nál kisebb testtömegű, 12-14 éves korú serdülőknek a gyermekeknek való adagot kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Normál veseműködésű, enyhe (kreatinin clearance 41-60 ml/perc) – súlyos (kreatinin clearance < 20 ml/perc) veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében egyszeri *per os* dózissal (200 mg) végzett vizsgálatban a vorikonazol farmakokinetikáját nem befolyásolta szignifikánsan a károsodott veseműködés. A vorikonazol plazmafehérje-kötődése hasonló volt a különböző fokú veseelégtelenségben (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egyszeri *per os* dózist (200 mg) követően az AUC 233%-kal magasabb volt enyhe és közepesen súlyos májcirrózisban (Child–Pugh A és B) szenvedőknél, mint a normál májműködésű alanyok esetében. A vorikonazol fehérjekötődését a májműködés károsodása nem befolyásolta.

Egy többszörös *per os* dózissal végzett vizsgálatban az AUC_T hasonló volt naponta kétszer 100 mg fenntartó dózist kapó, közepesen súlyos májcirrózisban (Child–Pugh B) szenvedőknél, mint a naponta kétszer 200 mg-ot kapó normál májműködésű alanyok esetében. Súlyos májcirrózisban (Child–Pugh C) szenvedőket illetően nincsenek farmakokinetikai adatok (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vorikonazollal végzett ismételt dózisos toxicitási vizsgálatok a májat mutatták célszervnek. Hepatotoxicitás olyan plazmakoncentrációk mellett fordult elő, mint amilyen humán terápiás dózisok esetén tapasztalható, hasonlóan más gombaellenes szerekhez. Patkányoknál, egereknél és kutyáknál a vorikonazol minimális mellékvesekéreg-változásokat is előidézett. A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, illetve karcinogénitási – vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A reprodukciós vizsgálatokban a vorikonazol humán terápiás dózisnak megfelelő szisztémás expozíció patkányoknál teratogén hatást mutatott, nyulaknál pedig embriotoxicitást okozott. Patkányok pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatában a humán terápiás adagolásnál kisebb expozíció mellett a vorikonazol a vemhesség és a vajúdas elhúzódását eredményezte, dystoniát okozott következményes anyai mortalitással és csökkentette az utódok perinatalis túlélését. A szülésre kifejtett ezen hatásokat

fajspecifikus mechanizmusok közvetíthetik, beleértve az ösztadiol-szint csökkenését, és megfelelnek más azol típusú gombaellenes szereknél tapasztaltaknak. A humán terápiás dózisok mellett elért expozícióhoz hasonló expozíciókban a vorikonazol adása sem a hím, sem a nőstény patkányoknál nem okozott termékenység károsodást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

laktóz-monohidrát
hidegduzzadó keményítő
kroszkarmellóz-nátrium
povidon
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
laktóz-monohidrát
glicerín-triacetát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 vagy 100 filmtabletta PVC/alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 vagy 100 filmbatletta PVC/alumínium/PVC/PVDC buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

VFEND 50 mg filmtabletta

EU/1/02/212/001-009

EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg filmtabletta

EU/1/02/212/013-021

EU/1/02/212/037-045

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. február 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 200 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg vorikonazolt tartalmaz injekciós üvegenként.

Elkészítés után az oldat 10 mg vorikonazolt tartalmaz milliliterenként. Alkalmazás előtt további hígítás szükséges.

Ismert hatású segédanyagok

221 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

3200 mg ciklodextrint tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz: Fehér, liofilizált por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VFEND széles spektrumú, triazol típusú, gombaellenes gyógyszer, amely felnőttek és 2 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében az alábbi javallatokban alkalmazható:

Invazív aspergillosis kezelése.

Candidaemia kezelése nem neutropéniás betegeknél.

Súlyos, flukonazolra rezisztens invazív *Candida* fertőzések kezelése (beleértve a *C. krusei*-t is).

Scedosporium spp. és *Fusarium* spp. által okozott súlyos gombás fertőzések kezelése.

A VFEND-et elsődlegesen a betegek progrediáló, potenciálisan életveszélyes fertőzéseiben kell alkalmazni.

Invazív gombás fertőzések profilaxisa allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) magas kockázatú recipiensei számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Elektrolit-zavarok – mint például hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalcaemia – esetén a vorikonazol kezelés megkezdése előtt és a kezelés során az elektrolit-értékek folyamatos monitorozására és szükség esetén korrigálására van szükség (lásd 4.4 pont).

A VFEND infúzió maximális beadási sebessége 3 mg/ttkg/óra, 1-3 órán át alkalmazva javasolt

A VFEND-nek további gyógyszerformái léteznek még: 50 mg és 200 mg filmtabletta, valamint 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz.

Kezelés

Felnőttek

A kezelést intravénásan és *per os* adott VFEND esetében is a meghatározott telítő dózissal kell indítani annak érdekében, hogy az első napon a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapothoz közeli plazmakoncentráció jöjjön létre. A nagymértékű orális biohasznosulás (96%; lásd 5.2 pont) miatt az intravénásról a *per os* alkalmazásra történő áttérés klinikailag indokolt esetben helyénvaló.

A javasolt adagolásra vonatkozó részletes információkat a következő táblázat tartalmazza:

	Intravénás	Per os	
		40 kg-os és annál nagyobb testtömegű betegek*	40 kg-nál kisebb testtömegű betegek*
Telítő dózis (az első 24 órában)	6 mg/ttkg 12 óránként	400 mg 12 óránként	200 mg 12 óránként
Fenntartó dózis (az első 24 óra után)	4 mg/ttkg naponta kétszer	200 mg naponta kétszer	100 mg naponta kétszer

*15 éves és annál idősebb betegek

Kezelés időtartama

A kezelés időtartamának a beteg klinikai és mikológiai válaszára függően a lehető legrövidebbnek kell lennie. A 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb, hosszú távú vorikonazol-kezelés esetén az előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Dózismódosítás (felnőttek)

Amenyiben a naponta kétszeri intravénásan alkalmazott 4 mg/ttkg dózist a beteg nem tűri, csökkenteni kell az adagot naponta kétszer 3 mg/ttkg-ra.

Ha a beteg kezelésre adott reakciója nem kielégítő, a fenntartó dózis *per os* adagolás esetén naponta kétszer 300 mg-ra emelhető. 40 kg alatti betegek esetén a *per os* dózis naponta kétszer 150 mg-ra emelhető.

Ha a beteg nem tolerálja az emelt dózissal való kezelést, a *per os* adagot 50 mg-onként kell naponta kétszer 200 mg-os fenntartó dózissá csökkenteni (vagy naponta kétszer 100 mg-ra 40 kg alatti beteg esetén).

A profilaktikus célú alkalmazásról szóló tudnivalókat lásd alább.

Gyermekek (2 és betöltött 12. év között) és fiatal, kis testtömegű serdülők (12-14 éves kor és <50 ttkg)

A vorikonazol a gyermekeknél javasolt adagolási rend szerint kell adagolni, mivel ezek a fiatal serdülők a vorikonazol inkább a gyermekekhez, mint a felnőttekhez hasonló módon metabolizálhatják.

A javasolt adagolási rend a következő:

	Intravénás	Per os
Telítő dózis (első 24 óra)	9 mg/ttkg 12 óránként	Nem javasolt
Fenntartó dózis (az első 24 órát követően)	8 mg/ttkg naponta kétszer	9 mg/ttkg naponta kétszer (legfeljebb 350 mg-os dózisban naponta kétszer)

Megjegyzés: 112, immunhiányos, 2 és betöltött 12. év közötti korú gyermek, valamint 26, immunhiányos 12 és betöltött 17. év közötti korú serdülő beteg populációs farmakokinetikai vizsgálatai alapján.

Javasolt a kezelést intravénás kezelési sémával kezdeni, és a *per os* kezelési sémát csak klinikailag jelentős javulás után lehet fontolóra venni. Megjegyzendő, hogy a 8 mg/ttkg intravénás dózis körülbelül kétszer akkora vorikonazol-expozíciót jelent, mint a 9 mg/ttkg-os *per os* dózis.

Minden más serdülő (12-14 év között és ≥ 50 kg; 15 és betöltött 18. év között testtömegtől függetlenül)
A vorikonazolt úgy kell adagolni, mint a felnőtteknél.

Dózismódosítás [gyermek (2 és betöltött 12. év között) és fiatal, kis testtömegű serdülők (12-14 éves kor és < 50 ttkg)]

Ha a beteg kezelésre adott válaszreakciója nem megfelelő, az intravénás dózist fokozatosan, lépésenként 1 mg/ttkg-mal lehet emelni. Ha a beteg nem tolerálja a kezelést, az intravénás dózist fokozatosan, lépésenként 1 mg/ttkg-mal lehet csökkenteni.

Alkalmazását 2 és betöltött 12. év közötti, máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő gyermekeknél nem vizsgálták (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Profilaxis felnőttek és gyermekek esetében

A profilaxist a transzplantáció napján kell megkezdeni, és legfeljebb 100 napig lehet alkalmazni. A profilaxisnak a lehető legrövidebbnek kell lennie, az invazív gombás fertőzés kialakulásának a neutropenia vagy immunszuppresszió alapján meghatározott kockázatától függően. Folyamatos immunszuppresszió vagy graft versus host betegség esetén a profilaxist a transzplantációt követően legfeljebb 180 napig lehet folytatni (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A profilaktikus célú alkalmazás javasolt adagolási rendje megegyezik az adott korcsoportokban alkalmazott terápiás dózissal. Lásd a fenti kezelési táblázatokat.

A profilaxis időtartama

Klinikai vizsgálatokban a vorikonazol 180 napnál hosszabb ideig tartó alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták megfelelő mértékben.

A vorikonazol 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb ideig tartó profilaktikus alkalmazása esetén a előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A következő utasítások mind a kezelésre, mind pedig a profilaxisra egyaránt érvényesek

Dózismódosítás

Profilaktikus alkalmazásnál a hatás elmaradása vagy a kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események esetén a dózismódosítás nem javasolt. A kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események esetén mérlegelni kell a vorikonazol leállítását és más gombaellenes szerek alkalmazását (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Dózismódosítás más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás esetén

Rifabutin vagy fenitoin adható vorikonazollal együtt, ha a vorikonazol fenntartó adagját intravénás alkalmazásnál naponta kétszer 5 mg/ttkg-ra emelik, lásd 4.4 és 4.5 pont.

Az efavirenz adható vorikonazollal együtt, ha a vorikonazol fenntartó dózisát 12 óránként 400 mg-ra emelik, és az efavirenz dózisát 50%-kal, vagyis naponta egyszer 300 mg-ra csökkentik. A vorikonazol-kezelés abbahagyásakor az efavirenz kezdeti dózisát vissza kell állítani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Idősek

Az adagolást idős betegek esetén nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Közepes vagy súlyos mértékű vesekárosodás esetén (kreatinin clearance <50 ml/perc) az intravénás vivőanyag – SBECD – felhalmozódása figyelhető meg. Ilyen betegekben a vorikonazolt *per os* kell adagolni, kivéve, ha a betegre vonatkozó előnyök és hátrányok elemzése alátámasztja a vorikonazol intravénás alkalmazását. Ezekben a betegekben a szérumban a kreatininszintet szorosan ellenőrizni kell és ha az emelkedik, a szájon át történő kezelésre való áttérést kell mérlegelni (lásd 5.2 pont).

Hemodialízis során a vorikonazol clearance-e 121 ml/perc. 4 órás hemodialízis alatt nem ürül akkora mennyiségű vorikonazol, ami szükségessé tenné a dózis módosítását.

Az intravénás vivőanyag, az SBECD hemodialízis clearance 55 ml/perc.

Májkárosodás

A normál telítő dózis adása javasolt, a fenntartó dózist azonban a felére kell csökkenteni vorikonazollal kezelt, enyhe-közepesen súlyos májcirrózisban (Child–Pugh A és B) szenvedők esetében (lásd 5.2 pont).

A vorikonazolt nem vizsgálták súlyos krónikus májcirrózisban (Child–Pugh C) szenvedők esetében.

Csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a VFEND biztonságosságáról a káros májfunkciós vizsgálati eredményű betegek esetében [a szérumban a glutamát-oxálacetát-transzamináz (SGOT vagy ASAT), a szérumban a glutamát-piruvát-transzamináz (SGPT vagy ALAT), az alkalikus foszfatáz (ALP) vagy az összbilirubin szintje magasabb a normálérték felső határának 5-szörösénél].

A vorikonazol alkalmazása során előfordultak emelkedett májfunkciós teszt értékek és a májkárosodás klinikai jelei (például icterus), ezért súlyosan májkárosodott betegeknek csak akkor szabad alkalmazni, ha az előny meghaladja a kockázatot. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek a gyógyszer toxicitását fokozott figyelemmel kell kísérni (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A VFEND biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A VFEND port fel kell oldani és hígítani (lásd 6.6 pont) mielőtt intravénás infúzióként alkalmazzuk. Tilos bolus injekcióban adni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadása CYP3A4-szubsztrátokkal, terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, pimoziddal, kinidinnel vagy ivabradinnal, mert e gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációja a QTc meghosszabbodásához és ritka esetben *torsades de pointes*-hez vezethet (lásd 4.5 pont).

Együttadása rifampicinnel, karbamazepinnel, fenobarbitállal és közönséges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*), mivel e gyógyszerek szignifikánsan csökkenthetik a plazma vorikonazol-koncentrációját (lásd 4.5 pont).

Standard dózisú vorikonazol és naponta egyszer 400 mg-os vagy annál nagyobb dózisú efavirenz együttes alkalmazása ellenjavalt, mivel ilyen dózisoknál az efavirenz egészséges egyéneknél jelentősen csökkenti a plazma vorikonazol-koncentrációját. A vorikonazol szintén jelentősen megnöveli a plazma efavirenz-koncentrációját (lásd 4.5 pont, kisebb dózisok esetén 4.4 pont).

Együttadása nagy dózísú ritonavirral (naponta kétszeri 400 mg vagy ennél nagyobb dózis esetén), mivel a ritonavir szignifikánsan csökkenti a plazma vorikonazol-koncentrációját egészséges egyénekben ilyen dózisonál (lásd 4.5 pont, kisebb dózisok esetén lásd 4.4 pont).

Együttadása azon ergot alkaloidokkal (ergotamin, dihidroergotamin), amelyek CYP3A4-szubsztrátok, mivel e gyógyszerek megnövekedett plazmakoncentrációja ergotizmushoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Együttadása sziriolimusszal, mivel a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a sziriolimusz plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

A vorikonazol együttadása naloxegollal, amely egy CYP3A4-szubsztrát, mivel a naloxegol megnövekedett plazmakoncentrációja opioidelvonási tüneteket okozhat (lásd 4.5 pont).

A vorikonazol együttadása tolvaptánnal, mivel az erős CYP3A4-inhibitorok (például a vorikonazol) jelentősen megnövelik a tolvaptán plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

A vorikonazol együttadása lurazidonnal, mivel a lurazidon-expozíció jelentős növekedése súlyos mellékhatásokat válthat ki (lásd 4.5 pont).

Együttadása venetoklaxszal a venetoklax adagolásának kezdetén, illetve a venetoklax dózistitrlási szakasza alatt, mivel a vorikonazol valószínűleg szignifikánsan megnöveli a venetoklax plazmakoncentrációját és növeli a tumorlízis-szindróma kockázatát (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlerzékenység

Csak óvatosan szabad alkalmazni a VFEND-et olyan betegeknek, akik más azolokra túlerzékenyek (lásd még 4.8 pont).

A kezelés időtartama

Az intravénás formával történő kezelés időtartama ne haladja meg a 6 hónapot. (lásd 5.3).

Cardiovascularis rendszer

A vorikonazol a QTc-szakasz megnyúlásával járhat együtt. Ritkább esetekben *torsade de pointes* kialakulásáról is beszámoltak olyan vorikonazol szedő betegek esetén, akik egyéb rizikófaktorral is rendelkeztek, mint pl. korábbi cardiotoxicus kemoterápia, cardiomyopathia, hypokalaemia és egyidejűleg szedett gyógyszerek, melyek additív hatásúak lehetnek. A vorikonazol óvatosan adandó potenciálisan proarrhythmias állapotú betegeknek, mint például:

- veleszületett vagy szerzett QTc-megnyúlás
- cardiomyopathia, különösen szívelgtelenség esetén
- sinus bradycardia
- fennálló szimptomatikus arrhythmia
- egyidejűleg szedett, ismert QTc-szakasz megnyúlást okozó gyógyszerek Elektrolit-zavarok – hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalcaemia – esetén a vorikonazol kezelés megkezdése előtt és a kezelés során az elektrolit-értékek folyamatos monitorozására és szükség esetén korrigálására van szükség (lásd 4.2 pont). Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során egyszeri dózisu, a szokásos naponta vorikonazol dózis négyszeresének hatását vizsgálták a QTc-szakaszra. Egyetlen beteg sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec-os küszöböt (lásd 5.1 pont).

Infúziós reakciók

Infúziós reakciókat, elsősorban kivörösödést és hányingert figyeltek meg az intravénás vorikonazol készítmény adása közben. A tünetek súlyosságától függően a kezelés megszakítását is számításba kell venni (lásd 4.8 pont).

Májtoxicitás

A klinikai vizsgálatok során a vorikonazollal való kezelés alatt súlyos májreakciók (beleértve a klinikailag manifeszt hepatitist, cholestasist és fulmináns, illetve halálos májelégtelenséget is) fordultak elő. Reaktív jelenségek elsősorban súlyos alapteregségben (túlnyomórészt rosszindulatú hematológiai betegségekben) szenvedők esetében fordultak elő. Átmeneti reaktív elváltozások, beleértve a hepatitist és sárgaságot, más azonosítható rizikófaktorral nem rendelkező betegek esetében fordultak elő. A májfunkciós zavarok a kezelés felfüggesztésekor általában reverzibilisnek bizonyultak (lásd 4.8 pont).

Májfunkció ellenőrzése

A VFEND-et kapó betegeknél a hepatotoxicitást gondosan ellenőrizni kell. A klinikai teendők közé kell tartozzon a VFEND-kezelés kezdetekor, valamint a kezelés első hónapjában legalább hetente a májfunkció laboratóriumi ellenőrzése (különösen az SGOT vagy ASAT és az SGPT vagy ALAT). A kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie, azonban ha az előnyök és a kockázatok értékelése alapján a kezelés folytatódik (lásd 4.2 pont), az ellenőrzés gyakorisága havonként egy alkalomra csökkenthető, ha a májfunkciós vizsgálatok eredményei nem változnak.

Ha a májfunkciós tesztek értéke jelentősen emelkedik, meg kell szakítani a VFEND-kezelést, kivéve, ha a kezelés által a betegre jelentett előnyök és kockázatok orvosi megítélése indokolja a kezelés folytatását.

A májfunkciót gyermekeknél és felnőtteknél is egyaránt monitorozni kell.

Súlyos dermatológiai mellékhatások

- Fototoxicitás

Emellett a VFEND fototoxicitással – köztük olyan reakciókkal, mint például a szeplők, lentigo és keratosis actinica – és pseudoporphyriával társult. Fényérzékenységet kiváltó gyógyszerek (pl. metotrexát stb.) egyidejű alkalmazása esetén fennáll a bőrreakciók és a bőrtotoxicitás fokozott kockázata. A VFEND-kezelés alatt az összes beteg, köztük a gyermekek, kerüljék a direkt napfény-expozíciót, és megfelelő intézkedések, mint védőruházat és magas faktorszámú fényvédőkrém alkalmazása javasolt.

- Bőr laphámsejtes carcinomája (SCC)

A bőr laphámsejtes carcinomájáról (squamous cell carcinoma, továbbiakban SCC) (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be olyan betegeknél, akik közül néhánynál korábban fototoxikus reakciókat jelentettek. Ha a fototoxikus reakciók jelentkeznek, multidiszciplináris konzultáció szükséges, és a beteget bőrgyógyászhoz kell utalni. A VFEND adásának abbahagyása és más gombaellenes szer alkalmazása mérlegelendő. Ha a VFEND-kezelést a fototoxicitással kapcsolatos elváltozások ellenére folytatják, akkor az esetleges premalignus elváltozások korai észlelése és kezelése érdekében szisztematikus és rendszeres bőrgyógyászati vizsgálatot kell végezni. Premalignus bőrelváltozások vagy laphámsejtes carcinoma diagnózisa esetén a VFEND-kezelést le kell állítani (lásd a Hosszan tartó kezelés pontot).

- Súlyos bőrreakciók

A vorikonazol alkalmazásával kapcsolatban súlyos bőrreakciókat (severe cutaneous adverse reaction – SCAR), beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysist (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) jelentettek, amely életveszélyes vagy halálos lehet. A beteget szorosan obszerválni kell, ha bőrkiütések jelennek meg rajta, és a laesiók progressziója esetén a VFEND adását abba kell hagyni.

Mellékvesékkel kapcsolatos események

Mellékvesekéreg-elégtelenség reverzibilis eseteit jelentették azokat – a vorikonazolt is beleértve – kapó betegeknél. Mellékvesekéreg-elégtelenséget jelentettek kortikoszteroidokkal együttesen vagy azok nélkül azokat kapó betegeknél. A kortikoszteroidok nélkül azokat kapó betegeknél a mellékvesekéreg-elégtelenség a szteroidképződés azok általi közvetlen gátlásával áll összefüggésben. A kortikoszteroidokat szedő betegeknél a metabolizmusukban bekövetkező, vorikonazollal összefüggő CYP3A4-gátlás túl magas kortikoszteroid-szinthez és mellékvesekéreg-szuppresszióhoz vezethet (lásd 4.5 pont). A kortikoszteroidokkal együttesen vorikonazolt kapó betegeknél jelentettek Cushing-szindrómát is következményes mellékvesekéreg-elégtelenséggel vagy anélkül.

A hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budesonidot és intranasalis kortikoszteroidokat) kezelésben részesülő betegeket gondosan monitorozni kell mellékvesekéreg-károsodás tekintetében mind a kezelés alatt, mind a vorikonazol-kezelés leállításakor (lásd 4.5 pont). A betegeket arra kell utasítani, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha kialakulnak a Cushing-szindróma vagy a mellékvesekéreg-elégtelenség jelei és tünetei.

Hosszan tartó kezelés

A 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb, hosszú távú expozíció (kezelés vagy profilaxis) esetén az előny-kockázat arány gondos mérlegelése szükséges, ezért a VFEND-expozíció korlátozásának érdekében az orvosoknak mérlegelniük kell a gyógyszer alkalmazásának szükségességét (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Hosszan tartó VFEND-kezelés kapcsán a bőr laphámsejtes carcinomájáról (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Transzplantált betegeknél a fluorid- és alkalikusfoszfát-szint emelkedésével járó, nem fertőzőes eredetű periostitisről számoltak be. Ha egy betegnél skeletalis eredetű fájdalom, valamint a periostitisnek megfelelő radiológiai eltérések alakulnak ki, multidiszciplináris konzultációt követően a VFEND adásának abbahagyása mérlegelendő (lásd 4.8 pont).

Látással kapcsolatos mellékhatások

Hosszan tartó, látással kapcsolatos mellékhatásokat, köztük homályos látást, látóideggyulladást és papillaoedemát jelentettek (lásd 4.8 pont).

Veseműködéssel kapcsolatos mellékhatások

VFEND-del kezelt súlyos betegeknél akut veseelégtelenséget figyeltek meg. Valószínű, hogy a vorikonazollal kezelt betegek egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszereket is kapnak, és fennállhatnak náluk további olyan körülmények is, amelyek csökkent veseműködést eredményezhetnek (lásd 4.8 pont).

Veseműködés ellenőrzése

A betegeknél ellenőrizni kell a normálistól eltérő veseműködés kialakulását. Ennek tartalmaznia kell laboratóriumi vizsgálatot, különös tekintettel a szérum kreatinin szintjére.

Hasnyálmirigy-működés ellenőrzése

A betegek, különösen az akut pancreatitis kockázatával bíró gyermekek [pl. kemoterápia, haematopoieticussejt-transzplantáció (HSCT) a közelmúltban] szoros ellenőrzése szükséges a VFEND-kezelés alatt. Az ilyen klinikai helyzetekben a szérum amiláz és lipáz ellenőrzését fontolóra lehet venni.

Gyermekek és serdülők

Két éven aluli gyermekek esetében az alkalmazás biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták (lásd 4.8 és 5.1 pont). Vorikonazol adása gyermekeknek 2 éves kortól javasolt. Gyermekeknél és serdülőknél nagyobb gyakorisággal észleltek májenzim-emelkedést (lásd 4.8 pont). A májfunkciót

mind gyermekek, mind felnőttek esetén ellenőrizni kell. Az orális biohasznosulás korlátozott mértékű lehet olyan 2 és betöltött 12. év közötti gyermekek esetében, akiknek felszívódási zavaruk vagy a korukhoz képest alacsony testtömegük van. Ezekben az esetekben intravénás vorikonazol adása javasolt.

- Súlyos dermatológiai mellékhatások (beleértve az SCC-t is)
Gyermekek és serdülők körében magasabb a fototoxikus reakciók gyakorisága. Mivel laphámsejtes carcinoma kialakulásáról érkeztek jelentések, szigorú fényvédelmi intézkedések szükségesek ebben a betegpopulációban. Azoknál a gyermekeknél, akiknél a fény öregítő hatása által okozott elváltozások – pl. anyajegy és szeplők – jelentek meg, a napfény elkerülése és bőrgyógyászati kontroll javasolt – még a kezelés leállítása után is.

Profilaxis

A kezeléssel összefüggő nemkívánatos események (hepatotoxicitás, súlyos bőrreakciók, köztük fototoxicitás és laphámsejtes carcinoma, súlyos vagy tartós látászavarok és periostitis) esetén mérlegelni kell a vorikonazol leállítását és más gombaellenes szerek alkalmazását.

Fenitoin (CYP2C9-szubsztrát és erős CYP450-enziminduktor)

A fenitoin vorikonazollal történő együttadásakor a fenitoin-szint gondos monitorozása javasolt. A vorikonazol és fenitoin együttadása kerülendő, kivéve ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Efavirenz (CYP450-induktor; CYP3A4-gátló és -szubsztrát)

Ha a vorikonazolt egyidejűleg adják efavirenzzel, a vorikonazol adagját 12 óránként 400 mg-ra kell emelni és az efavirenz adagját 24 óránként 300 mg-ra csökkenteni (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

Glaszdegib (CYP3A4-szubsztrát)

A vorikonazol együttadása várhatóan megnöveli a glaszdegib plazmakoncentrációját és fokozza a QTc megnyúlásának kockázatát (lásd 4.5 pont). Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, gyakori EKG-monitorozás javasolt.

Tirozinkináz-gátlók (CYP3A4-szubsztrát)

A vorikonazol együttadása a CYP3A4 által metabolizált tirozinkináz-gátlókkal várhatóan megnöveli a tirozinkináz-gátlók plazmakoncentrációját és a nemkívánatos események kockázatát. Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, a tirozinkináz-gátló dózisának csökkentése és szoros klinikai monitorozás javasolt (lásd 4.5 pont).

Rifabutin (erős CYP450-enziminduktor)

A rifabutin vorikonazollal történő együttadásakor a teljes vérkép és a rifabutin okozta mellékhatások (pl. uveitis) gondos ellenőrzése javasolt. Vorikonazol és rifabutin együttadása kerülendő, kivéve ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Ritonavir (erős CYP450-induktor; CYP3A4-gátló és -szubsztrát)

A vorikonazol együttadása kis dózisú ritonavirral (naponta kétszeri 100 mg) kerülendő, hacsak a betegre vonatkozó előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Everolimusz (CYP3A4-szubsztrát, P-gp-szubsztrát)

Vorikonazol és everolimusz együttesen történő alkalmazása nem javasolt, mert a vorikonazol várhatóan jelentősen megnöveli az everolimusz koncentrációját. Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat az erre a helyzetre vonatkozó adagolási javaslat megtételéhez (lásd 4.5 pont).

Metadon (CYP3A4-szubsztrát)

Vorikonazollal történő együttadásakor a metadonnal kapcsolatos mellékhatások és toxicitás – beleértve a QTc megnyúlását – folyamatos monitorozása javasolt, mivel együttadásuk esetén megemelkedik a metadon szintje. A metadon dózisának csökkentése szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Rövid hatású opioidok (CYP3A4-szubsztrátok)

Vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az alfentanil, fentanil és egyéb, az alfentanilhoz hasonló szerkezetű és a CYP3A4 által metabolizált rövid hatású opioidok (pl. szufentanil) dózisának csökkentését fontolóra kell venni (lásd 4.5 pont). Mivel az alfentanil és vorikonazol egyidejű alkalmazásakor az alfentanil felezési ideje a 4-szeresére növekszik, és egy független, publikált vizsgálatban a vorikonazol fentanillal történő együttes alkalmazása a fentanil átlagos $AUC_{0-\infty}$ -értékének növekedését eredményezte, ezért az opioidok alkalmazásával együttjáró mellékhatások (köztük a légzés hosszabb ideig tartó) gyakori ellenőrzésére lehet szükség.

Hosszú hatású opioidok (CYP3A4-szubsztrátok)

Vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az oxikodon, és egyéb, a CYP3A4 által metabolizált hosszú hatású opioidok (pl. hidrokodon) dózisának csökkentését mérlegelni kell. Az opioidok alkalmazásával együttjáró mellékhatások gyakori monitorozására lehet szükség (lásd 4.5 pont).

Flukonazol (CYP2C9-, CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor)

Per os vorikonazol és *per os* flukonazol együttes alkalmazása egészséges önkénteseknél a vorikonazol C_{max} - és AUC_{τ} -értékének jelentős megemelkedését eredményezte. A vorikonazol és flukonazol azon, csökkentett dózisait és/vagy adásának gyakoriságát, amely ezt a hatást kiküszöbölné nem határozták meg. A vorikonazollal együttjáró mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Nátrium

Ez a gyógyszer 221 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 11%-ának felnőtteknél.

Ciklodextrinek

Az oldatos infúzióhoz való por ciklodextrinet tartalmaz (3200 mg ciklodextrin injekciós üvegenként, ami 20 ml-re hígítva megfelel 160 mg/ml-nek, lásd 2. pont és 6.1 pont), ami befolyásolhatja a hatóanyagok, és más gyógyszerek tulajdonságait (pl. toxicitás). A ciklodextrinek biztonságossági szempontjait figyelembe vették a gyógyszer fejlesztése és biztonságossági értékelése során.

A ciklodextrinek a vesén keresztül választódnak ki, így közepesen súlyos – súlyos vesefunkciós zavar esetén előfordulhat a ciklodextrinek akkumulációja.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vorikonazolt a citokróm P450 izoenzimek, a CYP2C19, a CYP2C9 és a CYP3A4 metabolizálják és a vorikonazol gátolja ezek aktivitását. Ezen izoenzimek gátlói és induktoraik növelhetik, illetve csökkenthetik a vorikonazol plazmakoncentrációját és a vorikonazol növelheti azoknak a hatóanyagoknak a plazmaszintjét, amelyeket ezek a CYP450 izoenzimek metabolizálnak, különösen a CYP3A4 által metabolizált hatóanyagok esetében, mivel a vorikonazol egy erős CYP3A4-gátló, bár az AUC -értékek növekedése szubsztrátfüggő (lásd az alábbi táblázatot).

Ha másként nincs jelezve, a gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó vizsgálatokat egészséges felnőtt férfiak önkéntesekkel végezték, a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig többszöri adagolást alkalmazva, naponta kétszer 200 mg *per os* vorikonazollal (BID). Ezek az eredmények más populációkra és alkalmazási módokra is érvényesek.

A vorikonazol óvatosan alkalmazandó azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, melyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák. Amennyiben fennáll annak lehetősége is, hogy a vorikonazol megemeli a CYP3A4 izoenzimek által metabolizált hatóanyagok

szintjét (egyes antihisztaminok, kinidin, ciszaprid, pimoizid és ivabradin), akkor az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd alább, illetve 4.3 pont).

Kölcsönhatási táblázat

Az alábbi táblázat a vorikonazol és más gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat sorolja fel. A nyilak iránya az egyes farmakokinetikai paraméterek esetén azon alapul, hogy a geometriai átlagarányok 90%-os konfidenciaintervalluma a 80-125% tartományon belül ($\leftrightarrow$), az alá ($\downarrow$) vagy fölé ($\uparrow$) esik. A csillag jelölés (*) a kétirányú kölcsönhatást mutatja. Az AUC_{τ} , AUC_t és $AUC_{0-\infty}$ sorrendben a görbe alatti területet mutatja az adagolási intervallumban, nulla időponttól a kimutathatóságig eltelt időig, valamint a nulla időponttól a végtelenig.

A táblázatban található kölcsönhatások a következő sorrendben kerülnek ismertetésre: ellenjavallatok, a dózis módosítását és gondos klinikai és/vagy biológiai monitorozást igénylők, és végül a farmakokinetikailag nem jelentős kölcsönhatások, de amelyeknek klinikai jelentőségük lehet ezen a terápiás területen.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Asztemizol, ciszaprid, pimoizid, kinidin, terfenadin és ivabradin [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, ezeknek a gyógyszereknek az emelkedett plazmakoncentrációja a QT-szakasz megnyúláshoz és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hez vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Karbamazepin és hosszú hatású barbiturátok (többek között, de nem kizárólag: fenobarbitál vagy mefobarbitál) [erős CYP450-induktorok]	Bár nem vizsgálták, a karbamazepin és a hosszú hatású barbiturátok valószínűleg jelentősen csökkentik a vorikonazol plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Efavirenz (nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátló) [CYP450-induktor, CYP3A4-inhibitor és szubsztrát] Naponta egyszer 400 mg efavirenz naponta kétszer 200 mg vorikonazollal együtt alkalmazva* Naponta egyszer 300 mg efavirenz naponta kétszer 400 mg vorikonazollal együtt alkalmazva*	Efavirenz C_{max} $\uparrow$ 38% Efavirenz AUC_{τ} $\uparrow$ 44% Vorikonazol C_{max} $\downarrow$ 61% Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 77% Naponta egyszer 600 mg efavirenzhez képest, Efavirenz C_{max} $\leftrightarrow$ Efavirenz AUC_{τ} $\uparrow$ 17% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol C_{max} $\uparrow$ 23% Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 7%	Standard dózisú vorikonazol és naponta egyszer 400 mg vagy azt meghaladó dózisú efavirenz együttdása ellenjavallt (lásd 4.3 pont) A vorikonazolt lehet együttdadni efavirenzzel, ha a vorikonazol fenntartó adagját naponta kétszer 400 mg-ra emelik, és az efavirenz adagját naponta egyszeri 300 mg-ra kell csökkentik. Ha a vorikonazol kezelést abbahagyják, az efavirenz kezdeti adagját vissza kell állítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Ergot alkaloidok (többek között, de nem kizárólag: ergotamin és dihidroergotamin) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli az ergot alkaloidok plazmakoncentrációját és ergotizmushoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Lurazidon [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a lurazidon plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

Gyógyszer [<i>Kölcsönhatási mechanizmus</i>]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Naloxegol [<i>CYP3A4-szubsztrát</i>]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a naloxegol plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Rifabutin [<i>erős CYP450-induktor</i>] 300 mg naponta egyszer 300 mg naponta egyszer (együttadva vorikonazzal 350 mg naponta kétszer)* 300 mg naponta egyszer (együttadva vorikonazzal 400 mg naponta kétszer)*	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 69% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 4% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutin $C_{\max}$ ↑ 195% Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 104% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87%	A rifabutin és vorikonazol együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot. A vorikonazol fenntartó adagja intravénás alkalmazásnál naponta kétszer 5 mg/ttkg-ra, illetve <i>per os</i> alkalmazásnál naponta kétszer 200 mg-ról <i>per os</i> naponta kétszer 350 mg -ra emelhető (40 kg alatti betegek esetében <i>per os</i> naponta kétszer 100 mg-ról <i>per os</i> naponta kétszer 200 mg-ra) (lásd 4.2 pont). A rifabutin vorikonazzal történő együttadásakor a teljes vérkép és a rifabutin okozta mellékhatások (pl. uveitis) gondos ellenőrzése javasolt.
Rifampicin (naponta egyszer 600 mg) [<i>erős CYP450-induktor</i>]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 93% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Ritonavir (proteáz inhibitor) [<i>erős CYP450-induktor és CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát</i>] Nagy dózis (naponta kétszer 400 mg) Alacsony dózis (naponta kétszer 100 mg)*	Ritonavir $C_{\max}$ és AUC_{τ} ↔ Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 66% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir $C_{\max}$ ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 24% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39%	A vorikonazol és a ritonavir nagy dózisú együttadása (naponta kétszer 400 mg és annál nagyobb adag) ellenjavallt (lásd 4.3 pont) Vorikonazol és alacsony dózisú ritonavir (naponta kétszer 100 mg) együttes alkalmazás kerülendő, hacsak az előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását.
Közönséges orbáncfű [<i>CYP450-induktor, P-gp-induktor</i>] naponta háromszor 300 mg (együttadva egyszeri 400 mg vorikonazzal)	Egy független, publikált vizsgálatban, Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Tolvaptán [<i>CYP3A-szubsztrát</i>]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a tolvaptán plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Venetoklax [CYP3A-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg szignifikánsan növeli a venetoklax plazmakoncentrációját.	A vorikonazol együttes alkalmazása ellenjavallt a venetoklax adagolásának kezdetén, illetve a venetoklax dózistitrálási szakasza alatt (lásd 4.3 pont). Állandó napi dózis esetén szükség van a venetoklax dózisának csökkentésére a felírási segédlet utasításai szerint; szoros monitorozás javasolt a toxicitás jelei tekintetében.
Flukonazol (naponta egyszer 200 mg) [CYP2C9-, CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor]	Vorikonazol C _{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC _τ ↑ 79% Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND	A vorikonazol és flukonazol azon, csökkentett dózisait és/vagy alkalmazásának gyakoriságát, ami ezt a hatást kiküszöbölhetné, nem határozták meg. A vorikonazzal együttjáró mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák.
Fenitoin [CYP2C9-szubsztrát és erős CYP450-induktor] naponta egyszer 300 mg naponta egyszer 300 mg (együttes alkalmazása naponta kétszer 400 mg vorikonazzal)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC _τ ↓ 69% Fenitoin C _{max} ↑ 67% Fenitoin AUC _τ ↑ 81% Együttes alkalmazása naponta kétszer 200 mg vorikonazzal, Vorikonazol C _{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC _τ ↑ 39%	A vorikonazol és fenitoin együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot. A fenitoin és vorikonazol együttes alkalmazásakor a fenitoin plazmaszintjének gondos ellenőrzése javasolt. A fenitoin alkalmazható a vorikonazzal egyidejűleg, ha a vorikonazol fenntartó dózisát intravénásan naponta kétszeri 5 mg/ttkg-ra, vagy <i>per os</i> naponta kétszer 200 mg-ról 400 mg-ra (40 kg alatti betegek esetében naponta <i>per os</i> kétszer 100 mg-ról kétszer 200 mg-ra) emelik (lásd 4.2 pont).
Letermovir [CYP2C9- és CYP2C19-induktor]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51%	Ha a vorikonazol és a letermovir együttes alkalmazása nem kerülhető el, monitorozni kell a vorikonazol hatásosságának csökkenését.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Flukloxacillin [CYP450-induktor]	A plazma vorikonazol-koncentrációjának jelentős csökkenéséről számoltak be.	Ha a vorikonazol és a flukloxacillin egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, monitorozni kell a vorikonazol hatásosságának lehetséges csökkenését (például terápiás gyógyszer-szint-monitorozással); szükség lehet a vorikonazol dózisának növelésére.
Glaszdegib [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a glaszdegib plazmakoncentrációját és fokozza a QTc megnyúlásának kockázatát.	Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, gyakori EKG-monitorozás javasolt (lásd 4.4 pont).
Tirozinkináz-gátlók (többek között, de nem kizárólag: axitinib, bozutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, szunitinib, ibrutinib, ribociklib) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a CYP3A4 által metabolizált tirozinkináz-gátlók plazmakoncentrációját.	Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, javasolt a tirozinkináz-gátló dózisának csökkentése és szoros klinikai monitorozás (lásd 4.4 pont).
Antikoagulánsok Warfarin (30 mg egyszeri dózis együttadva naponta kétszer 300 mg vorikonazzal) [CYP2C9-szubsztrát] Egyéb orális kumarinszármazékok (többek között, de nem kizárólag: fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9- és CYP3A4-szubsztrátok]	A protrombin idő maximális növekedése megközelítőleg kétszeres volt. Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a kumarinszármazékok plazmakoncentrációját és ezért a protrombin időt is.	A protrombin idő és egyéb megfelelő antikoagulációs tesztek gondos ellenőrzése javasolt, és az antikoagulánsok dózisát az eredményeknek megfelelően módosítani kell.
Ivakaftor [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli az ivakaftor plazmakoncentrációját a mellékhatások fokozott kockázata mellett.	Az együttadás alatt javasolt az ivakaftor dózisának csökkentése.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Benzodiazepinek <i>[CYP3A4-szubsztrátok]</i> Midazolám (egyetlen 0,05 mg/ttkg-os iv. adagban)	Egy független, publikált vizsgálatban, Midazolám AUC _{0-∞} ↑ 3,7-szeres	Az együttadás alatt meg kell fontolni a benzodiazepinek dózisának csökkentését.
Midazolám (egyetlen 7,5 mg-os per os adagban)	Egy független, publikált vizsgálatban, Midazolám C _{max} ↑ 3,8-szeres Midazolám AUC _{0-∞} ↑ 10,3-szeres	
Egyéb benzodiazepinek (többek között, de nem kizárólag: triazolám, alprazolám)	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a CYP3A4 által metabolizált egyéb benzodiazepinek plazmaszintjét, ami a szedatív hatás megnyúlásához vezethet.	

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Immunszuppresszánsok [CYP3A4-szubsztrátok] Szirolimusz (2 mg egyszeri dózis) Everolimusz [P-gp-szubsztrát is] Ciklosporin (stabil állapotú vesetranszplantált betegeknel tartós ciklosporin-kezelésben) Takrolimusz (0,1 mg/ttkg egyszeri dózis)	Egy független, publikált tanulmányban, Szirolimusz C_{max} ↑ 6,6-szeres Szirolimusz $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-szeres Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli az everolimusz plazmakoncentrációját. Ciklosporin C_{max} ↑ 13% Ciklosporin AUC_t ↑ 70% Takrolimusz C_{max} ↑ 117% Takrolimusz AUC_t ↑ 221%	A vorikonazol és szirolimusz együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Vorikonazol és everolimusz együttes alkalmazása nem javasolt, mert a vorikonazol várhatóan jelentősen megnöveli az everolimusz koncentrációját (lásd 4.4 pont). A vorikonazol-kezelés kezdetekor ciklosporint kapó betegeknel a ciklosporin dózis felére csökkentése és a ciklosporin-szint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett ciklosporin-szintet nephrotoxicitással hozták kapcsolatba. <u>A vorikonazol-kezelés befejezésekor a ciklosporin-szintet gondosan ellenőrizni, és a dózist szükség szerint emelni kell.</u> A vorikonazol-kezelés kezdetekor takrolimuszt kapó betegeknel a takrolimusz dózis harmadára való csökkentése és a takrolimusz-szint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett takrolimusz-szintet nephrotoxicitással hozták kapcsolatba. <u>A vorikonazol-kezelés befejezésekor a takrolimusz-szintet gondosan ellenőrizni kell, és a dózist szükség szerint emelni kell.</u>
Hosszú hatású opioidok [CYP3A4-szubsztrátok] Oxikodon (10 mg egyszeri dózis)	Egy független, publikált tanulmányban, Oxikodon C_{max} ↑ 1,7-szeres Oxikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-szeres	Az oxikodon és a CYP3A4 által metabolizált hosszú hatású opioidok (pl. hidrokodon) dózisának csökkentése válhat szükségessé. Az opioidokhoz társuló mellékhatások gyakori ellenőrzése javasolt.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Metadon (naponta egyszer 32-100 mg) [CYP3A4-szubsztrát]	R-metadon (aktív) $C_{\max}$ ↑ 31% R-metadon (aktív) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon $C_{\max}$ ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	A metadonnal összefüggő mellékhatások és toxicitás, – beleértve a QTc-szakasz megnyúlását – folyamatos monitorozása ajánlott az együttadás során. A metadon dózisának csökkentése szükséges lehet.
Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAIDs) [CYP2C9-szubsztrátok] Ibuprofen (400 mg egyszeri adag) Diklofenák (50 mg egyszeri adag)	S-Ibuprofen $C_{\max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenák $C_{\max}$ ↑ 114% Diklofenák $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Az NSAID-okhoz társuló mellékhatások és toxicitás gyakori ellenőrzése javasolt. Az NSAID-ok dózisának csökkentése szükséges lehet.
Omeprazol (40 mg naponta egyszer)* [CYP2C19- inhibitor; CYP2C19- és CYP3A4- szubsztrát]	Omeprazol $C_{\max}$ ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 15% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41% A vorikonazol egyéb CYP2C19- szubsztrát protonpumpa gátlók metabolizmusát is gátolhatja és ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját is megnövelheti.	A vorikonazol dózis módosítására nincs szükség. A vorikonazol-kezelés kezdetén a 40 mg és afeletti dózisban már omeprazolt kapó betegeknél az omeprazol dózisát a felére kell csökkenteni.
Orális fogamzásgátlók* [CYP3A4-szubsztrát; CYP2C19-inhibitor] 1 mg noretiszteron és 0,035 mg etinilösztadiol naponta egyszer)	Etinilösztadiol $C_{\max}$ ↑ 36% Etinilösztadiol UC_{τ} ↑ 61% Noretiszteron $C_{\max}$ ↑ 15% Noretiszteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Az orális fogamzásgátlókkal összefüggő mellékhatások gyakori ellenőrzése javasolt.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Rövid hatású opioidok [CYP3A4-szubsztrátok] Alfentanil (20 µg/ttkg egyszeri adag, egyidejűleg alkalmazott naloxonnal) Fentanil (5 µg/ttkg egyszeri adag)	Egy független, publikált tanulmányban, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6-szoros Egy független, publikált tanulmányban, Fentanil AUC _{0-∞} ↑ 1,34-szeres	A vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az alfentanil, fentanil, valamint az alfentanilhoz hasonló szerkezetű és CYP3A4 által metabolizált rövid hatású opioidok (pl. szufentanil) dózisának csökkentését fontolóra kell venni. A légzésdepresszió és egyéb, az opioidokhoz társuló mellékhatások hosszabb ideig tartó és gyakori ellenőrzése javasolt.
Sztatinok (pl. lovasztatin) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a CYP3A4 által metabolizált sztatinok plazmaszintjét, ami rhabdomyolysishez vezethet.	Ha a vorikonazol és a CYP3A4 által metabolizált sztatinok együttes alkalmazása nem kerülhető el, meg kell fontolni a sztatin dózisának csökkentését.
Szulfonilurea-származékok (többek között, de nem kizárólag: tolbutamid, glipizid és gliburid) [CYP2C9-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a szulfonilurea-származékok plazmaszintjét és ezért hypoglykaemiát okozhat.	Az együttladás alatt a vércukorszint gondos ellenőrzése javasolt. Az együttladás alatt meg kell fontolni a szulfonilurea-származékok dózisának módosítását.
Vinka alkaloidok (többek között, de nem kizárólag: vinkrisztin és vinblasztin) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a vinka alkaloidok plazmaszintjét és neurotoxicitáshoz vezethet.	Az együttladás alatt meg kell fontolni a vinka alkaloidok dózisának csökkentését.
Egyéb HIV-proteáz-gátlók (többek között, de nem kizárólag: szakvinavir, amprenavir és nelfinavir)* [CYP3A4-szubsztrátok és inhibitorok]	Klinikai vizsgálatokat nem végeztek. <i>In vitro</i> vizsgálatok mutatják, hogy a vorikonazol gátolhatja a HIV-proteáz-gátlók metabolizációját és azt, hogy a vorikonazol metabolizációját gátolhatja a HIV-proteáz-gátlók.	Együttladásakor az esetleges gyógyszertoxicitás megjelenése, illetve a hatás elmaradása miatt gondosan ellenőrizni kell és szükséges lehet a dózis módosítása .
Egyéb nem nukleozid típusú reverztranszkriptáz-gátlók (NNRTI) (többek között, de nem kizárólag: delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-szubsztrátok, -inhibitorok vagy CYP450-induktorok]	Klinikai vizsgálatokat nem végeztek. <i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a NNRTI-k gátolhatja a vorikonazol metabolizációját és a vorikonazol gátolhatja az NNRTI-k metabolizációját. Az efavirenz vorikonazolra gyakorolt hatása alapján az NNRTI-k indukálhatja a vorikonazol metabolizációját.	A vorikonazol és az NNRTI-k együttladásakor a betegeket az esetleges gyógyszertoxicitás megjelenése, illetve a hatás elmaradása miatt gondosan ellenőrizni kell, és a dózis módosítása lehet szükséges.
Tretinoin [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a tretinoin koncentrációját és fokozhatja a mellékhatások kockázatát (pseudotumor cerebri, hypercalcaemia).	A vorikonazol-kezelés alatt és annak abbahagyása után is javasolt a tretinoin dózisának módosítása.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Cimetidin (400 mg naponta kétszer) [nem specifikus CYP450-inhibitor és emeli a gyomor pH-t]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Dózismódosításra nincs szükség.
Digoxin (0.25 mg naponta egyszer) [P-gp-szubsztrát]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Indinavir (800 mg naponta háromszor) [CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Makrolid antibiotikumok Eritromicin (1 g naponta kétszer) [CYP3A4-inhibitor] Azitromicin (500 mg naponta egyszer)	Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔ Vorikonazolnak sem az eritromicinre, sem az azitromicinre gyakorolt hatása nem ismert.	Dózismódosításra nincs szükség.
Mikofenolsav (1 g egyszeri dózis) [UDP-glükuronil-transzferáz-szubsztrát]	Mikofenolsav C_{max} ↔ Mikofenolsav AUC_t ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Kortikoszteroidok Prednizolon (60 mg egyszeri dózis) [CYP3A4-szubsztrát]	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Dózismódosításra nincs szükség. A hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budezonidot és intranasalis kortikoszteroidokat) kezelésben részesülő betegeket gondosan monitorozni kell mellékvesekéreg-károsodás tekintetében mind a kezelés alatt, mind a vorikonazol-kezelés leállításakor (lásd 4.4 pont).
Ranitidine (150 mg naponta kétszer) [növeli a gyomor pH-t]	Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a VFEND terhes nőknél való alkalmazására vonatkozóan.

Állatokon végzett kísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A lehetséges kockázat emberekre nézve nem ismert.

A VFEND-et nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve, ha az anyai előny egyértelműen felülmúlja az esetleges magzati kockázatot.

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korú nőknek a kezelés alatt mindig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Szoptatás

A vorikonazol kiválasztódását az anyatejbe nem vizsgálták. A VFEND kezelés megkezdésekor a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Egy állatokon végzett kísérletben sem a hím, sem a nőtény patkányokon nem mutatták ki a termékenység károsodását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VFEND közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Átmeneti és reverzibilis látászavarokat okozhat, beleértve a homályos látást, a megváltozott/fokozott vizuális érzékelést és/vagy fotofóbiát. Ezen tünetek jelentkezésekor a betegnek kerülnie kell a potenciálisan veszélyes feladatok végzését, mint például a vezetés vagy a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Biztonsági profil összefoglalása

A vorikonazol felnőttekre vonatkozó biztonsági jellemzőit több mint 2000 személyt (ezek közül 1603 felnőtt beteg terápiás klinikai vizsgálatokban vett részt), valamint további 270, profilaktikus klinikai vizsgálatban részt vevő felnőttet tartalmazó integrált biztonságossági adatbázisra alapozzuk. Ez heterogén populáció, melyben malignus hematológiai betegségben szenvedők, oesophagealis candidiasisban és refrakter gombás fertőzésekben szenvedő HIV fertőzöttek, nem neutropeniás candidaemias, illetve aspergillosis betegek valamint egészséges önkéntesek is találhatók.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a látáskárosodás, láz, bőrkiütés, hányás, émelygés, hasmenés, fejfájás, perifériás ödéma, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, légzési distress és hasi fájdalom voltak.

Ezek a mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Nem mutatkozott klinikailag jelentős különbség, ha a vizsgálat biztonságossági adatait kor, rassz vagy nem szerint elemezték.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Mivel a vizsgálatok többsége nyílt jellegű volt, az alábbi táblázat szervrendszerenként csoportosítva tartalmaz minden okozati viszonyban lévő mellékhatást és azok gyakorisági kategóriáit 1873 felnőtt összevont terápiás (1603) és profilaktikus (270) vizsgálatok adatai alapján.

A gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerültek megadásra:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vorikonazollal kezelt egyéneknél jelentett mellékhatások:

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 - < 1/1000	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		sinusitis	pseudomembranosus colitis		
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		laphámsejtes carcinoma (beleértve az <i>in situ</i> cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is)*,**			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		agranulocytosis ¹ , pancytopenia, thrombocytopenia ² , leukopenia, anaemia	csontvelő elégtelenség, lymphadenopathia, eosinophilia	disseminált intravascularis coagulatio	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenység	anaphylactoid reakció	
Endokrin betegségek és tünetek			mellékvesekéreg-elégtelenség, hypothyreosis	hyperthyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	peripheriás oedema	hypoglykaemia, hypokalaemia, hyponatraemia			
Pszichiátriai kórképek		depresszió, hallucináció, szorongás, insomnia, agitáció, zavart állapot			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	convulsio, ájulás, tremor, fokozott izomtónus ³ , paraesthesia, somnolentia, szédülés	agy-oedema, encephalopathia ⁴ , extrapyramidalis zavar ⁵ , perifériás neuropathia, ataxia, hypaesthesia, érzékszavar	hepaticus encephalopathia, Guillain–Barre-szindróma, nystagmus	

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000$ - $< 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	látáskárosodás ⁶	retinalis vérzés	látóideg rendellenesség ⁷ , papillaoedema ⁸ , oculogyriás krízis, diplopia, scleritis, blepharitis	opticus atrophia, cornea homály	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			halláscsökkenés, vertigo, tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		supraventricularis arrhythmia, tachycardia, bradycardia	kamrafibrilláció, kamrai extrasystolék, kamrai tachycardia, elektrokardiogramon QT-megnyúlás, supraventricularis tachycardia	torsades de pointes, teljes atrioventricularis blokk, szárblokk, nodalis ritmus	
Érbetegségek és tünetek		hypotonia, phlebitis	thrombophlebitis, lymphangitis		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	respiratorikus distressz ⁹	akut légzési distressz szindróma, tüdőoedema			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, émelygés	cheilitis, dyspepsia, székrekedés, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, nyelvduzzanat, duodenitis, gastroenteritis, glossitis		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	icterus, cholestaticus icterus, hepatitis ¹⁰	májelégtelenség, hepatomegalia, cholecystitis, cholelithiasis		

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 - < 1/1000	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés	exfoliatív dermatitis, alopecia, maculopapularis bőrkiütés, pruritus, erythema, fototoxicitás**	Stevens–Johnson-szindróma ⁸ , purpura, urticaria, allergiás dermatitis, papuláris bőrkiütés, macularis bőrkiütés, ekcéma	toxicus epidermalis necrolysis ⁸ , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ⁸ , angioedema, keratosis actinica*, pseudoporphyria, erythema multiforme, psoriasis, gyógyszerkiütés	cutan lupus erythematosus*, szeplők*, lentigo*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		hátfájdalom	arthritis, periostitis*,**		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		akut veseelégtelenség, haematuria	renalis tubularis necrosis, proteinuria, nephritis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz	mellkasi fájdalom, arcoedema ¹¹ , asthenia, hidegrázás	reakció az infúzió helyén, influenzaszerű betegség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett kreatininszint a vérben	a vér karbamidszintjének emelkedése, a vér koleszterinszintjének emelkedése		

*A forgalomba hozatalt követően azonosított gyógyszer okozta mellékhatás

**A gyakorisági kategória egy megfigyeléses vizsgálaton alapul, amelyben másodlagos adatforrásokból származó, valós körülmények között keletkezett adatokat használtak fel Svédországban

¹ Beleértve: lázas neutropenia és neutropenia is.

² Beleértve: immun thrombocytopeniás purpura is.

³ Beleértve: tarkómerevség és a tetania is.

⁴ Beleértve: hypoxiás-ischaemiás encephalopathia és a metabolikus encephalopathia is.

⁵ Beleértve: akathisia és parkinsonismus is.

⁶ Lásd a „Látáskárosodás” című bekezdést a 4.8 pontban.

⁷ A forgalomba hozatal után beszámoltak hosszan tartó opticus neuritisről. Lásd 4.4 pont.

⁸ Lásd 4.4 pont.

⁹ Beleértve: nehézlégzés és terheléses nehézlégzés is.

¹⁰ Beleértve: gyógyszer által okozott májkárosodás, toxikus hepatitis, hepatocellularis károsodás és hepatotoxicitás is.

¹¹ Beleértve: periorbitalis oedema, ajak oedema és szájoedema is.

Egyes mellékhatások leírása

Látáskárosodások

Klinikai vizsgálatokban a vorikonazollal kapcsolatban gyakoriak voltak a látáskárosodások (beleértve: homályos látás, fénykerülés, chloropsia, chromatopsia, színvaktság, cyanopsia, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, hemeralopia, oscillopsia, photopsia, scotoma scintillans, csökkent látásélesség, látási fényesség, látótér defectus, üvegtesti homályok és xanthopsia). Ezek a látáskárosodások átmenetiek és teljes mértékben visszafordíthatók voltak, többségükben 60 percen belül spontán megszűntek, továbbá klinikailag szignifikáns, hosszútávú, a látásra gyakorolt hatások nem voltak megfigyelhetők. Bizonyított, hogy a vorikonazol dózisok ismétlésével ez a hatás gyengül. A látáskárosodások általában enyhék voltak, ritkán vezettek a kezelés megszakításához, hosszútávú következménnyel pedig nem jártak. A látáskárosodások a nagyobb plazmakoncentrációval és/vagy dózissal hozhatók kapcsolatba.

A hatásmechanizmus ismeretlen, támadáspontja azonban valószínűleg a retinán belül van. Egészséges önkénteseken vizsgálva a vorikonazolnak a retina működésére kifejtett hatását, a vorikonazol csökkentette az elektroretinogram (ERG) hullám amplitudóját. Az ERG az elektromos impulzusokat méri a retinában. Az ERG változások a 29 napos kezelés során nem fokozódtak tovább, és a vorikonazol kezelés befejezésével teljes mértékben visszaállt az eredeti állapot.

A forgalomba hozatalt követően jelentések érkeztek hosszan tartó vizuális nemkívánatos eseményekről (lásd 4.4 pont).

Dermatológiai reakciók

A klinikai vizsgálatok során a dermatológiai reakciók nagyon gyakoriak voltak a vorikonazollal kezelt betegek körében, de ezek a betegek valamilyen súlyos alapbetegségben szenvedtek, és több különböző gyógyszert szedtek egyszerre. A bőrkiütések többsége enyhe-közepesen súlyos volt. A VFEND-kezelés alatt a betegeknél súlyos bőrreakciók (SCAR) alakultak ki, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) (nem gyakori), a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) (ritka), az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) (ritka) és az erythema multiformét (ritka) is (lásd 4.4 pont).

Ha a betegen bőrkiütések jelennek meg, szoros monitorozásra van szükség, és ha a laesiók progrediálnak, le kell állítani a VFEND adását. Fényérzékenységi reakciókat – például szeplők, lentigo és keratosis actinica – jelentettek, különösen hosszantartó kezelés esetén (lásd 4.4 pont).

A bőr laphámsejtes carcinomájáról (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be olyan betegeknél, akik hosszantartó VFEND-kezelésben részesültek; ennek mechanizmusát még nem határozták meg (lásd 4.4 pont).

Májfunkciós tesztek

A vorikonazol klinikai vizsgálataiban során a normálérték felső határát több, mint 3-szorosan meghaladó (nemkívánatos eseményt nem feltétlenül okozó) transzamináz-emelkedések összes előfordulása a vorikonazol kapott felnőttek körében 18,0% (319/1768), a gyermekek körében 25,8% (73/283) volt, a terápiás és profilaktikus alkalmazások adatainak összesítése szerint. A májfunkciós értékek rendellenességei a magasabb plazmakoncentrációval és/vagy dózissal hozhatóak kapcsolatba. A rendellenes májfunkciós értékek az esetek túlnyomó részében normalizálódtak a kezelés során dózismódosítás nélkül vagy dózismódosítást, illetve a kezelés megszakítását követően.

A vorikonazol egyéb súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél kapcsolatba hozták súlyos

májtoxicitás kialakulásával. Ezek között előfordult icterus, hepatitis és halált okozó májelégtelenség is (lásd 4.4 pont).

Infúziós szövődmények

Egészséges egyénekben a vorikonazol intravénás gyógyszerformájának infundálása során előfordultak anafilaxiás típusú reakciók, mint bőrpír, láz, izzadás, tachycardia, mellkasi szorítás, légszomj, ájulás, hányinger, viszketés és bőrkiütés. A tünetek rögtön az infúzió kezdetekor jelentkeztek (lásd a 4.4 pont).

Profilaxis

Egy nyílt elrendezésű, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, amelyben felnőtt és serdülőkorú, korábbi igazolt vagy valószínűsíthető IFI (invazív gombás fertőzés) nélküli, allogén HSCT-recipientek elsődleges profilaxisaként alkalmazott vorikonazol és itrakonazol hasonlították össze, a betegek 39,3%-nál jelentették a vorikonazol nemkívánatos események miatti végleges leállítását az itrakonazol kar betegeinek 39,6%-val szemben. A kezelés során kialakult hepatikus nemkívánatos események miatt a vizsgálati gyógyszer végleges leállítására került sor a vorikonazol kapó betegek közül 50 (21,4%) és az itrakonazol kapó betegek közül 18 betegnél (7,1%).

Gyermekek és serdülők

A vorikonazol biztonságosságát 288, 2 és betöltött 12. év közötti (169), illetve 12 és betöltött 18. év közötti (119) korú gyermek és serdülő bevonásával vizsgálták, akik profilaktikus céllal (183), illetve terápiás céllal (105) kaptak vorikonazol klinikai vizsgálatokban. A vorikonazol biztonságosságát további 158, 2 és betöltött 12. év közötti korú gyermek részvételével vizsgálták méltányossági alapon kiterjesztett használati programok keretében. Összességében, a vorikonazol biztonságossági profilja a gyermekek és serdülők körében a felnőttekéhez volt hasonló. Azonban a felnőttekkel összehasonlítva, a gyermekgyógyászati betegeknél a klinikai vizsgálatokban egy, a nemkívánatos eseményként jelentett májenzim-emelkedés nagyobb gyakoriságára irányuló tendencia volt megfigyelhető (a transzamináz-emelkedés gyermekeknél és serdülőknél 14,2%-ban, míg felnőtteknél 5,3%-ban fordult elő). A forgalomba hozatalt követő adatok alapján a bőrreakciók (különösen az erythema) előfordulása gyakoribb lehet gyermekeknél és serdülőknél, mint a felnőtteknél.

Egy méltányossági alapon kiterjesztett használati program keretében, ahol 22, 2 évnél fiatalabb beteg kapott vorikonazol, az alábbi mellékhatásokat (nem zárható ki az összefüggés a vorikonazollal) jelentették: fényérzékenységi reakció (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), emelkedett bilirubinérték (1), májenzimek emelkedése (1), kiütés (1) és papillaoedema (1).

A forgalomba hozatalt követően vannak pancreatitistről szóló beszámolók gyermekkorú betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során három esetben fordult elő véletlen túlادagolás. Mindegyik gyermekeknél történt, akik a vorikonazol ajánlott intravénás dózisának legfeljebb ötszörösét kapták. Mellékhatásként egy esetben 10 percig tartó fotofóbiát jelentettek.

A vorikonazolnak nincs ismert antidotuma.

Hemodialízis során a vorikonazol clearance-e 121 ml/perc. Az intravénás segédanyag – az SBECD – clearance-e 55 ml/perc dialízis során. Túlادagolás esetén a hemodialízis segítheti a vorikonazol és az SBECD szervezetből való kiürülését.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes gyógyszerek, triazol-származékok, ATC kód: J02A C03

Hatásmechanizmus

A vorikonazol egy triazol típusú gombaellenes szer. A vorikonazol elsődleges hatásmechanizmusa, hogy gátolja a gomba citokróm P450 által mediált 14 alfa-szterol demetilációját, ez utóbbi a gombák ergoszterin bioszintézisének esszenciális lépése. A 14 alfa-metil-szterol felhalmozódása összefüggésben van a gomba sejtfalában lévő ergoszterol következetes csökkenésével és feltételezhetően ez eredményezi a vorikonazol gombaellenes hatását. A vorikonazol a gombák citokróm P450 enzim rendszerére szelektívebb, mint különböző emlősök citokróm P450 enzim rendszerére.

Farmakokinetikai/Farmakodinámás összefüggések

Tíz terápiás vizsgálat során az egyének átlagos és maximális plazmakoncentrációjának középértéke 2425 ng/ml (interkvartilis tartomány 1193 és 4380 ng/ml között), illetve 3742 ng/ml (interkvartilis tartomány 2027 és 6302 ng/ml között) volt. Az átlagos, maximális és minimális vorikonazol-plazmakoncentráció és a hatásosság között nem találtak szoros összefüggést a terápiás vizsgálatok során, és a profilaktikus vizsgálatok során ezt a kapcsolatot nem vizsgálták.

A klinikai vizsgálatok adatainak farmakokinetikai és farmakodinámiai elemzése szoros összefüggést mutatott a vorikonazol plazmakoncentrációja és a májfunkciós vizsgálati értékek eltérései, illetve a látászavarok között. A profilaktikus vizsgálatok során dózismódosítást nem vizsgáltak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

In vitro a vorikonazol széles spektrumú gombaellenes aktivitást mutat. Antifungális hatású a *Candida* fajokra (beleértve a flukonazol rezisztens *C. krusei*-t és a rezisztens *C. glabrata* törzseket, valamint a *C. albicans* törzseket is), és fungicid hatása van az összes vizsgált *Aspergillus* fajra. Továbbá a vorikonazol *in vitro* fungicid hatást mutat az újabban előtérbe kerülő gombás kórokozók ellen, beleértve olyanokat, mint a *Scedosporium* vagy a *Fusarium*, amelyek korlátozottan érzékenyek a meglévő gombaellenes szerekre.

Klinikai hatásosságot (definíció szerint: teljes vagy részleges válasz) mutatott *Aspergillus* fajok, beleértve *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* fajok, beleértve *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* valamint a *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* és a *C. guilliermondii* korlátozott esetei; *Scedosporium* fajok, beleértve *S. apiospermum*, *S. prolificans* és *Fusarium* fajok esetében.

Egyéb kezelt gombás fertőzések (gyakran részleges vagy teljes válasszal) között megtalálhatók az alábbiak izolált esetei: *Alternaria* fajok, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* fajok, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* fajok beleértve *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* és *Trichosporon* fajok beleértve *T. beigelii* fertőzések is.

In vitro aktivitást tapasztaltak klinikai izolátumok ellen a következő esetekben: *Acremonium* fajok, *Alternaria* fajok, *Bipolaris* fajok, *Cladophialophora* fajok és *Histoplasma capsulatum*. A legtöbb törzset a 0,05-2 mikrogramm/ml közti vorikonazol-koncentráció gátolta.

In vitro aktivitás mutatkozott a következő kórokozók ellen, bár klinikai jelentősége nem ismert: *Curvularia* fajok és *Sporothrix* fajok.

Határértékek

A kezelés megkezdése előtt mintát kell venni gombatenyésztésre és egyéb releváns laboratóriumi vizsgálatokat (szerológiai, hisztopatológiai) is el kell végezni a kiváltó kórokozó izolálása és azonosítása céljából. A kezelést a tenyésztés és a laboratóriumi vizsgálatok eredményének ismertetése előtt is el lehet kezdeni, mielőtt ezek az eredmények hozzáférhetők, a fertőzés elleni kezelést ennek megfelelően módosítani kell.

A humán fertőzések kialakulásáért leggyakrabban felelős fajok a *C. albicans*, a *C. parapsilosis*, a *C. tropicalis*, a *C. glabrata* és a *C. krusei*, melyek mindegyiknél a vorikonazol minimális gátló koncentrációja (MIC-értéke) általában kisebb mint 1 mg/l.

Ugyanakkor, a vorikonazol *Candida* fajokkal szembeni *in vitro* aktivitása nem egységes. Specifikusan a *C. glabrata* esetén, a vorikonazolnak a flukonazol-rezisztens izolátumoknál mért MIC-értékei magasabbak voltak, mint a flukonazolra érzékeny izolátumoknál. Ezért a *Candida* faj-szintű meghatározását mindenképpen meg kell próbálni. Amennyiben antifungális szerekre való érzékenységi vizsgálat elvégzése lehetséges, a mért MIC-értékek interpretálása történhet az European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) által meghatározott határérték-kritériumok alapján.

EUCAST határértékek

Candida és Aspergillus fajok	Minimális Gátló Koncentráció (Minimal Inhibitory Concentration – MIC) (mg/l)	
	≤E (Érzékeny)	>R (Rezisztens)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
<i>Candida krusei</i>	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
Fajtól független határértékek <i>Candida</i> esetében ³	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Nincs elég bizonyíték ⁵	Nincs elég bizonyíték ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Nincs elég bizonyíték ⁵	Nincs elég bizonyíték ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Nincs elég bizonyíték ⁵	Nincs elég bizonyíték ⁵
Fajtól független határértékek ⁶	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
¹ Az érzékeny/mérsékelten érzékeny határértékek feletti MIC-értékkel rendelkező törzsek előfordulása ritka, illetve eddig nem számoltak be róluk. Minden ilyen izolátum azonosítását, illetve az ezekkel végzett antifungális érzékenységi vizsgálatokat meg kell ismételni, és az eredmény megerősítését követően referencia laboratóriumba kell küldeni. Amíg nincs bizonyíték a jelenlegi rezisztencia-határérték feletti MIC-értékkel rendelkező izolátumok klinikai válaszára vonatkozóan, addig rezisztensnek kell tekinteni ezeket. Az alább felsorolt fajok által okozott fertőzések során a klinikai válasz 76%-os volt, amikor a MIC-értékek az epidemiológiai határértékeknel alacsonyabbak vagy azokkal egyenlők voltak. Így tehát a <i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. parapsilosis</i> és a <i>C. tropicalis</i> vad típusú populációi érzékenyek tekintendők. ² Ezen fajok esetén az epidemiológiai határértékek (ECOFF-epidemiological cut-off values) általában magasabbak, mint a <i>C. albicans</i> esetében. ³ A fajtól független határértékeket főként a farmakokinetikai/farmakodinámiás adatok alapján határozták meg, és függetlenek a specifikus <i>Candida</i> fajok MIC-érték-eloszlásától. Csak azon organizmusok esetében használatosak, amelyeknél nem állnak rendelkezésre specifikus határértékek. ⁴ Az ATU-érték (Area of technical uncertainty) 2. Rezisztensként jelentendő a következő megjegyzéssel kiegészítve: „Egyes klinikai esetekben (non-invazív fertőzési formák) alkalmazható		

a vorikonazol, amennyiben az expozíció időtartama elegendő.”

⁵ Ezekben a fajokban az ECOFF-értékek általában kétszeres hígításúak az *A. fumigatus* értékeihez képest.

⁶ A fajtól független határértékek nem kerültek meghatározásra.

Klinikai tapasztalat

A sikeres kezelést ebben a fejezetben teljes vagy részleges válaszként határozzuk meg.

Aspergillus fertőzések – hatásosság aspergillosisban szenvedő, rossz prognózisú betegeknél

A vorikonazol *in vitro* fungicid hatással bír az *Aspergillus* fajok ellen. Az akut invazív aspergillosis elsődleges kezelése során a vorikonazol hatásosságát és túlélési előnyét a hagyományos amfotericin B-hez képest egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus vizsgálatban bizonyították, amelyben 277 immunhiányos beteget kezeltek 12 héten át. Az első 24 órában 12 óránként intravénásan adott 6 mg/ttkg-os telítő dózist követően 12 óránként 4 mg/ttkg-os fenntartó dózisban alkalmazták a vorikonazolt legalább 7 napon keresztül. Ezután lehetett átállni a 12 óránként 200 mg *per os* gyógyszerformával történő kezelésre. Az intravénás kezelés átlagos hossza 10 nap volt (2-85 napos tartományban). Az intravénás vorikonazol-kezelést követően a *per os* alkalmazott terápia átlagos hossza 76 nap volt (2-232 napos tartományban).

Kielégítő általános választ (a fertőzésnek tulajdonítható tünetek, a radiológiai/bronchoscopos elváltozások teljes vagy részleges javulását) tapasztaltak a vorikonazollal kezelt betegek 53%-ánál, szemben az összehasonlító gyógyszerrel kezelt betegek 31%-ával. A vorikonazol 84 napos túlélési rátája statisztikailag szignifikánsan jobb volt, mint az összehasonlító gyógyszer esetében, valamint klinikailag és statisztikailag szignifikáns előny mutatkozott mind a túlélés, mind pedig a toxicitás miatti megszakításig eltelt idő szempontjából a vorikonazol javára.

Ez a vizsgálat megerősítette egy korábbi prospektív vizsgálat eredményeit, amelyben pozitív eredmény mutatkozott rossz prognózisú betegeknél, beleértve a graft versus host betegséget és különösképpen az agyi infekciókat (amelyek rendszerint majdnem 100%-os mortalitással járnak).

A vizsgálatokban kezeltek agyi, sinus, tüdő és disszeminált aspergillosist csontvelő- és szervátültetetéses, rosszindulatú hematológiai betegségekben, daganatos betegségben és AIDS-ben szenvedő betegeket is.

Candidaemia nem neutropéniás betegeknél

Egy nyílt elrendezésű, összehasonlító vizsgálat mutatta ki a vorikonazol és amfotericin B-t követő flukonazol séma hatásosságát candidaemia elsődleges kezelésében. 370 nem neutropéniás igazoltan candidaemiás beteget (12 év felettiek) vontak be a vizsgálatba, közülük 248-at vorikonazollal kezeltek. A vorikonazol csoportból kilenc alanyuk, az amfotericin B-t követő flukonazol csoportból 5 alanyuk mikológiaiilag igazolt mély szöveti fertőzése is volt. A veseelégtelenségben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A közepes kezelési időtartam mindkét karon 15 nap volt. Az elsődleges elemzésben a gyógyszert nem ismerő Adatellenőrzési Bizottság (Data Review Committee, DRC) értékelte a sikeres választ, melyet a kezelés befejezése után (End of Therapy – EOT) 12 héttel a fertőzés valamennyi klinikai jelének és tünetének megszűnésével/javulásával és a *Candida* vérből, illetve a mély szövetekből történő eradikációjával definiáltak. Azon betegeket, akiket a kezelés befejezése után 12 héttel nem értékelték, sikertelen esetnek nyilvánították. Ebben az elemzésben mindkét karon a sikeres válaszok aránya 41% volt.

A másodlagos elemzés alapján, mely a DRC által az utolsó értékelhető időpontban végzett felmérés eredményét használta fel (EOT, illetve az azt követő 2, 6 vagy 12 héttel), a vorikonazol és az amfotericin B-t követő flukonazol séma sikeres válaszána aránya 65%, illetve 71% volt. A vizsgálatok által ezen időpontokban meghatározott sikeres kimenetel az alábbi táblázatban látható.

<i>Időpont</i>	<i>Vorikonazol (N=248)</i>	<i>Amfotericin B → flukonazol (N=122)</i>
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 héttel a kezelés befejezése után	125 (50%)	62 (51%)
6 héttel a kezelés befejezése után	104 (42%)	55 (45%)
12 héttel a kezelés befejezése után	104 (42%)	51 (42%)

Súlyos, refrakter *Candida* fertőzések

A vizsgálat 55 súlyos, refrakter, szisztémás *Candida* fertőzésben (beleértve a candidaemiát, a disszeminált, vagy más invazív candidiasist) szenvedő beteget foglalt magában, akiknél a korábbi gombaellenes kezelés, főképpen flukonazzal, eredménytelennek bizonyult. A kezelésre adott válasz 24 beteg esetében volt sikeres (15 teljes, 9 részleges válasz). A flukonazol-rezisztens nem *albicans* fajok esetén a sikeres válaszok a következők voltak: 3/3 *C. krusei* (teljes válasz) és 6/8 *C. glabrata* (5 teljes, 1 részleges) fertőzés esetén. A klinikai eredményeket a csekélyszámú érzékenységi adat is megerősítette.

Scedosporium és *Fusarium* fertőzések

A vorikonazol hatékonynak bizonyult a következő ritka kórokozó gombák ellen:

Scedosporium fajok: 28 *S. apiospermum* által fertőzött beteg közül 16 esetben (6 teljes, 10 részleges válasz) volt sikeres a vorikonazol-kezelés, 7 *S. prolificans* fertőzöttről pedig 2 esetben (mindkettő részleges válasz). Továbbá 3 beteg közül, akiknek a fertőzést egynél több organizmus okozta, beleértve *Scedosporium* fajokat, egy esetben tapasztaltak sikert.

Fusarium fajok: 17 betegből hetet (3 teljes, 4 részleges válasz) kezelték sikeresen vorikonazzal. Ebből a 7 betegből háromnak szem, egynek sinus, háromnak pedig szisztémás fertőzése volt. További négy fusariosisban szenvedő betegnek volt számos más organizmus által okozott fertőzése is, közülük 2 esetben volt sikeres a kezelés.

A fent említett ritka fertőzésekben szenvedő, vorikonazzal kezelt betegek többsége nem bírta a korábbi antifungális kezeléseket, vagy azok hatástalannak bizonyultak.

Invazív gombás fertőzések (IFI) elsődleges profilaxisa – Hatásosság olyan HSCT-recipienteknél, akiknél korábban nem állt fenn igazolt vagy valószínűsíthető IFI

Egy nyílt elrendezésű, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban elsődleges profilaxisként alkalmazott vorikonazol és itrakonazol hasonlítottak össze felnőtt és serdülőkorú, korábbi igazolt vagy valószínűsíthető IFI (invazív gombás fertőzés) nélküli, allogén HSCT-recipientek esetében. Sikeres kimenetelnek az számított, ha a vizsgálati gyógyszerrel a profilaxist a HSCT-től számított 100 napon keresztül lehetett folytatni (14 napnál hosszabb megszakítás nélkül), valamint a HSCT-től számított 180 napos túlélés igazolt vagy valószínűsíthető IFI nélkül. A módosított beválasztás szerinti (MITT) csoportban 465 allogén HSCT-recipient volt, a betegek 45%-ánál állt fenn AML. Az összes beteg 58%-ánál végeztek myeloablatív kondicionáló kezelést. A vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxist a HSCT után azonnal megkezdtek: 224 beteg vorikonazol, 241 beteg pedig itrakonazol kapott. A vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxis időtartamának mediánértéke 96 nap volt a vorikonazol, és 68 nap volt az itrakonazol esetében, az MITT csoportban.

Az alábbi táblázat bemutatja a sikerességi arányokat és egyéb másodlagos végpontokat:

Vizsgálati végpont	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidenciaintervallum (CI)	P-érték
Sikeres kimenetel a 180. napon*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Sikeres kimenetel a 100. napon	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Legalább 100 napig végzett profilaxis a vizsgálati gyógyszerrel	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Túlélés a 180. napig	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a 180. napig	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a 100. napig	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a vizsgálati gyógyszer alkalmazása alatt	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t és a p-értékeket a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Az alábbi két táblázat az áttörési IFI arányát a 180. napig, valamint a 180. napi sikeres kimenetelként definiált elsődleges vizsgálati végpontot mutatja meg, az AML-betegek és a myeloablatív kondicionáló adagolási rendek esetében, ilyen sorrendben:

AML

Vizsgálati végpontok	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidenciaintervallum (CI)
Áttörési IFI – 180. nap	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Sikeres kimenetel a 180. napon*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** 5%-os küszöböt alkalmazva, a non-inferioritás bizonyított

***Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Myeloablatív kondicionáló kezelés

Vizsgálati végpontok	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidenciaintervallum (CI)
Áttörési IFI – 180. nap	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **
Sikeres kimenetel a 180. napon*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)***

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** 5%-os küszöböt alkalmazva, a non-inferioritás bizonyított

*** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Invazív gombás fertőzések (IFI) másodlagos profilaxisa – Hatásosság olyan HSCT-recipienteknél, akiknél korábban igazolt vagy valószínűsíthető IFI állt fenn

A vorikonazol másodlagos profilaxisként vizsgálták egy nyílt elrendezésű, nem összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, olyan felnőtt allogén HSCT-recipientek körében, akiknél korábban igazolt vagy valószínűsíthető IFI állt fenn. Az elsődleges végpont az igazolt vagy valószínűsíthető IFI előfordulásának gyakorisága volt a HSCT-t követő egy év alatt. Az MITT csoportban 40 olyan beteg volt, akiknél korábban fennállt IFI, közülük 31 aspergillosis, 5 candidiasis és 4 egyéb IFI eset volt. A MITT csoportban a vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxis időtartamának mediánértéke 95,5 nap volt.

A HSCT utáni első évben a betegek 7,5%-nál (3/40) alakult ki igazolt vagy valószínűsíthető IFI, ebből egy eset candidaemia, egy eset scedosporiosis (mindkét eset korábbi IFI relapszusa volt), egy eset pedig zygomycosis volt. A 180. napon a túlélési arány 80,0% (32/40) volt, 1 év után pedig 70,0% (28/40).

A kezelés időtartama

A klinikai vizsgálatok során 705 beteg részesült 12 hétnél hosszabb vorikonazol-kezelésben, 164 beteg pedig 6 hónapnál tovább kapott vorikonazolt.

Gyermekek és serdülők

Vorikonazollal kezeltek 53, 2 és betöltött 18. év közötti beteget két prospektív, nyílt elrendezésű, nem összehasonlító, multicentrikus klinikai vizsgálatban. Az egyik vizsgálatba 31 olyan beteget vontak be, akik lehetséges, igazolt vagy valószínűsíthető invazív aspergillosisban (IA) szenvedtek, közülük 14 betegnél állt fenn igazolt vagy valószínűsíthető IA, és őket belevették az MITT hatásossági elemzésekbe. A másik vizsgálatba 22 olyan beteget vontak be, akiknél invazív candidiasis állt fenn (beleértve a candidaemiát (ICC) és az oesophagealis candidiasist is (EC)), és akiknél elsődleges vagy mentőterápiára volt szükség; közülük 17 beteget vettek bele az MITT hatásossági elemzésekbe. Az IA-betegeknél a globális válasz teljes aránya 6 hét után 64,3% (9/14) volt, a globális válasz aránya 40% volt (2/5) a 2 és betöltött 12. év közötti betegeknél, és 77,8% volt (7/9) a 12 és betöltött 18. év közötti betegeknél. ICC-betegeknél a globális válasz aránya a kezelés végén 85,7% volt (6/7), az EC-betegeknél pedig a globális válasz aránya a kezelés végén 70% volt (7/10). A teljes válaszarány (ICC és EC kombinálva) 88,9% volt (8/9) a 2 és betöltött 12. év közötti betegeknél, és 62,5% volt (5/8) a 12 és betöltött 18. év közötti betegeknél.

A QTc-szakasz klinikai vizsgálatai

Egy placebo kontrolllos, randomizált, egyszeri dózisú keresztezett vizsgálat során egészséges önkénteseken vizsgálták a vorikonazol és ketokonazol három különféle *per os* dózisainak QTc-szakaszra gyakorolt hatását. A placebobeállított közepes maximális alapértékről történő QTc emelkedés 800, 1200 és 1600 mg vorikonazol esetén 5,1, 4,8 és 8,2 msec, illetve 800 mg ketokonazol esetén 7,0 msec volt. A vizsgált csoportokban egyetlen beteg esetén sem növekedett a QTc értéke ≥ 60 msec-mal az alapérték fölé. Egyetlen beteg sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec-os küszöböt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános farmakokinetikai jellemzők

A vorikonazol farmakokinetikáját egészséges személyek, különleges betegcsoportok és betegek esetében jellemezték. Aspergillosis veszélyének kitett betegeknél (főként nyirok vagy vérképző szervek rosszindulatú daganatos betegségében szenvedők) 14 napon keresztül, naponta kétszer 200 mg, illetve 300 mg *per os* alkalmazás során gyors és megbízható felszívódást, felhalmozódást és nem lineáris farmakokinetikát figyeltek meg, ami megegyezett az egészséges személyeknél tapasztaltakkal.

A vorikonazol farmakokinetikája metabolizmusának telítődése miatt nem lineáris. A dózis növelésével az expozíció arányosnál nagyobb növekedését tapasztalták. Becslések szerint átlagosan a *per os* adag naponta kétszer 200 mg-ról naponta kétszer 300 mg-ra való emelése az expozíció 2,5-szeres emelkedésével jár, (AUC_T). A 200 mg-os *per os* fenntartó dózis (vagy 100 mg a 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében) alkalmazása során elért vorikonazol-expozíció hasonló volt a 3 mg/ttkg dózisú intravénás kezelés esetén elért expozícióhoz. A 300 mg-os *per os* fenntartó dózis (vagy a 150 mg a 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében) alkalmazása során elért vorikonazol-expozíció hasonló volt a 4 mg/ttkg intravénás kezelés esetén elért expozícióhoz. Az ajánlott intravénás vagy *per os* telítő dózis alkalmazásával az egyensúlyi állapothoz közeli plazmakoncentráció az alkalmazás első 24 órájában kialakul. A telítő dózis nélkül az alanyok többségénél a felhalmozódás naponta kétszeri dózis többszöri adása után következik be, és a plazma vorikonazol-koncentráció egyensúlyi állapota 6 nap alatt alakul ki.

Felszívódás

A vorikonazol a *per os* alkalmazást követően gyorsan és szinte teljesen felszívódik, és a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) a beadás után 1-2 óra múlva éri el. A vorikonazol abszolút biohasznosulását 96%-ra becsülik *per os* adagolás után. Amikor a vorikonazol többszöri dózisát magas zsírtartalmú ételek fogyasztása mellett alkalmazták, 34%-kal, illetve 24%-kal csökkent a C_{max} és AUC_{τ} .

A vorikonazol felszívódását a gyomor pH-jának változása nem befolyásolja.

Eloszlás

A vorikonazol eloszlási térfogatát egyensúlyi állapotban 4,6 l/ttkg-ra becsülik, ami arra utal, hogy a szövetekbe való eloszlás jelentős. A vorikonazol kb. 58%-a kötődik a plazmafehérjékhez.

Nem protokoll szerint lefolytatott programban részt vevő nyolc beteg cerebrospinalis folyadékmintáiban minden esetben mérhető vorikonazol-koncentrációt találtak.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a vorikonazolt a máj citokróm P450 izoenzimek, a CYP2C19, CYP2C9 és CYP3A4 bontják le.

A vorikonazol farmakokinetikájában nagy egyéni különbségek vannak.

In vivo vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP2C19 szignifikánsan részt vesz a vorikonazol metabolizmusában. Ez az enzim genetikai polimorfizmust mutat. Például az ázsiai populációk 15-20%-a várhatóan gyenge metabolizáló. Az európaiak és a feketék esetében a gyenge metabolizálás elterjedtsége 3-5%. Európai és japán egészséges személyekben folytatott vizsgálatok azt mutatták, hogy a gyenge metabolizálónál átlagosan négyszer nagyobb a vorikonazol expozíció (AUC_{τ}), mint homozigóta, jól metabolizáló társaiknál. Azokra az alanyokra, akik heterozigóta jól metabolizálók, átlagosan kétszer nagyobb vorikonazol-expozíció jellemző, mint a homozigóta jól metabolizáló személyekre.

A vorikonazol elsődleges metabolitja az N-oxid, amely a plazmában keringő radioizotóppal jelölt metabolitok 72%-át adja. Ennek a metabolitnak minimális a gombaellenes hatása, és nem járul hozzá a vorikonazol összhatásosságához.

Elimináció

A vorikonazol a májban történő metabolizmus útján eliminálódik, a dózis kevesebb mint 2%-a változatlan formában, a vizelettel ürül.

Radioizotóppal jelölt vorikonazol-dózis adása után a radioaktivitás körülbelül 80%-a jelent meg a vizeletben többszörös intravénás alkalmazást követően, többszörös *per os* dózis után pedig 83%. Az összes radioaktivitás túlnyomó része (>94%) mind a *per os*, mind pedig az intravénás alkalmazást követően az első 96 órában ürült ki.

A vorikonazol terminális felezési ideje a dózistól függ és 200 mg (*per os*) dózis esetében körülbelül 6 óra. A nem lineáris farmakokinetika miatt a terminális felezési idő nem alkalmas a vorikonazol felhalmozódásának vagy eliminációjának előrejelzésére.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Nemek szerint

Többszöri *per os* dózissal végzett vizsgálatban egészséges fiatal nők esetében a C_{max} - és AUC_{τ} -értékek 83%-kal, illetve 113%-kal magasabbak voltak, mint egészséges fiatal (18-45 éves) férfiak esetében. Ugyanebben a vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a C_{max} és AUC_{τ} tekintetében az egészséges idős férfiak és egészséges idős (≥ 65 éves) nők között.

A klinikai program során a nem alapján dózismódosítás nem történt. A férfi és nő betegeknél tapasztalt biztonsági jellemzők és plazmakoncentrációk hasonlóak voltak. Nemek szerinti dózismódosításra tehát nincs szükség.

Idősek

Többszöri *per os* dózissal végzett vizsgálatban az egészséges idős (≥ 65 éves) férfiaknál a $C_{\max}$ és AUC_{τ} 61%-kal, illetve 86%-kal magasabb volt, mint egészséges fiatal (18-45 éves) férfiaknál. Nem volt szignifikáns különbség a $C_{\max}$ és AUC_{τ} (tekintetében az egészséges idős (≥ 65 éves) nők és egészséges fiatal (18-45 éves) nők között).

A terápiás vizsgálatokban életkor alapján nem módosították a dózist. Összefüggést találtak a plazmakoncentráció és az életkor között. A vorikonazol biztonsági profilja fiatal és idős betegek esetében hasonló volt, így az időseknél dózismódosításra nincs szükség (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknek és serdülőknek javasolt dózis 112, 2 és betöltött 12. év közötti, immunszuppresszált gyermekkel és 26, 12 és betöltött 17. év közötti immunszuppresszált serdülőkorú beteggel végzett populációs farmakokinetikai analízis adatain alapszik. A naponta kétszer adott 3 mg/ttkg, 4 mg/ttkg, 6 mg/ttkg, 7 mg/ttkg és 8 mg/ttkg többszöri adagolású intravénás dózist, és a naponta kétszer adott 4 mg/ttkg, 6 mg/ttkg és 200 mg többszöri adagolású *per os* (por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerforma alkalmazásával) dózist 3 gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatban értékelték. Egy, serdülőkorúakkal végzett farmakokinetikai vizsgálatban értékelték az első napon kétszer adott intravénás 6 mg/ttkg telítő dózist követően alkalmazott naponta kétszer 4 mg/ttkg-os intravénás dózist, valamint a naponta kétszer 300 mg-os tableta *per os* dózist. Nagyobb egyének közti variabilitást figyeltek meg a gyermekgyógyászati betegeknél, mint a felnőtteknél.

A gyermekek és serdülők, valamint a felnőttek populációs farmakokinetikai adatainak összehasonlítása azt mutatta, hogy a várt teljes expozíció (AUC_{τ}) a gyermekeknek adott 9 mg/ttkg intravénás telítő dózist követően összehasonlítható volt a 6 mg/ttkg intravénás telítő dózist kapó felnőttekével. A várható teljes expozíció gyermekeknél naponta kétszer 4 mg/ttkg intravénás fenntartó dózis alkalmazását követően összehasonlítható volt a naponta kétszer 3 mg/ttkg intravénás fenntartó dózist kapó felnőttekével, illetve gyermekeknél naponta kétszer 8 mg/ttkg intravénás dózis alkalmazását követően összehasonlítható volt a naponta kétszer 4 mg/ttkg intravénás dózist kapó felnőttekével. A várható teljes expozíció gyermekeknél naponta kétszer *per os* adott 9 mg/ttkg (legfeljebb 350 mg) fenntartó dózis esetén összehasonlítható volt a naponta kétszer 200 mg *per os* adagot kapó felnőttekével. Egy 8 mg/ttkg intravénás dózis körülbelül kétszer nagyobb vorikonazol-expozíciót eredményez, mint egy *per os* 9 mg/ttkg adag.

A felnőttekénél magasabb gyermekgyógyászati intravénás fenntartó dózisok azt tükrözik, hogy a gyermekgyógyászati betegek eliminációs kapacitása kifejezettebb a nagyobb májtömeg: testtömeg arány miatt. Az orális biohasznosulás ugyanakkor korlátozott mértékű lehet olyan gyermekek esetében, akiknek felszívódási zavaruk vagy a korukhoz képest alacsony testtömegük van. Ezekben az esetekben intravénás vorikonazol adása javasolt.

A legtöbb serdülőkorú betegnél a vorikonazol-expozíció összehasonlítható volt az ugyanolyan adagolási sémát kapó felnőttekével. Ugyanakkor a felnőttekéhez képest alacsonyabb vorikonazol-expozíciót figyeltek meg néhány kis testtömegű, fiatal serdülőnél. Valószínű, hogy ezek a személyek a vorikonazolt inkább a gyermekekhez, és nem a serdülőkhöz/felnőttekhez hasonlóan metabolizálják. A populációs farmakokinetikai adatok analízise alapján az 50 ttkg-nál kisebb testtömegű, 12-14 éves korú serdülőknek a gyermekeknek való adagot kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Veseelégtelenség

Közepes – súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegekben (szérum kreatinin $> 2,5$ mg/dl) az intravénás segédanyag, az SBECD felhalmozódása fordul elő (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egyszeri *per os* dózist (200 mg) követően az AUC 233%-kal magasabb volt enyhe és közepesen súlyos májcirrózisban (Child–Pugh A és B) szenvedőknél, mint a normál májműködésű alanyok esetében. A vorikonazol fehérjekötődését a májműködés károsodása nem befolyásolta.

Egy többszörös *per os* dózissal végzett vizsgálatban az AUC_T hasonló volt naponta kétszer 100 mg fenntartó dózist kapó, közepesen súlyos májcirrózisban (Child–Pugh B) szenvedőknél, mint a naponta kétszer 200 mg-ot kapó normál májműködésű alanyok esetében. Súlyos májcirrózisban (Child–Pugh C) szenvedőket illetően nincsenek farmakokinetikai adatok (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vorikonazzal végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok a májat mutatták célszervnek. Hepatotoxicitás olyan plazmakoncentrációk mellett fordult elő, mint amilyen humán terápiás dózisok esetén tapasztalható, hasonlóan más gombaellenes szerekhez. Patkányoknál, egereknél és kutyáknál a vorikonazol minimális mellékvesekéreg-változásokat is előidézett. A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, illetve karcinogenitási – vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A reprodukciós vizsgálatokban a vorikonazol humán terápiás dózisnak megfelelő szisztémás expozíció patkányoknál teratogén hatást mutatott, nyulaknál pedig embriotoxicitást okozott. Patkányok pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatában a humán terápiás adagolásnál kisebb expozíció mellett a vorikonazol a vemhesség és a vajúdas elhúzódását eredményezte, dystoniát okozott következményes anyai mortalitással és csökkentette az utódok perinatalis túlélését. A szülésre kifejtett ezen hatásokat fajspecifikus mechanizmusok közvetíthetik, beleértve az ösztadiol-szint csökkenését, és megfelelnek más azol típusú gombaellenes szereknek tapasztaltaknak. A humán terápiás dózisok mellett elért expozícióhoz hasonló expozíciókban a vorikonazol adása sem a hím, sem a nőstény patkányoknál nem okozott termékenység károsodást.

A segédanyag, az SBECD preklinikai vizsgálatai a vizeletválasztó szervrendszer hámjának vacuolizációját valamint a máj és a tüdő macrophagjainak aktivizálódását mutatták az ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban. Mivel a GPMT (tengerimalac maximizációs teszt) eredménye pozitív volt, a gyógyszert rendelőknek figyelniük kell az intravénás készítménnyel kapcsolatos hiperszenzitivitás lehetőségére. A standard genotoxicitási és reprodukciós vizsgálatok nem mutatták az SBECD semmilyen különleges veszélyét emberben. Az SBECD-vel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat. Egy, az SBECD-ben lévő szennyezés, amelyet alkiláló mutagén vegyületnek találtak, rágszálókban karcinogénnek bizonyult. Ezt a szennyeződést emberben is potenciális karcinogén anyagnak kell tekinteni. Ezen adatok fényében az intravénás gyógyszerformával történő kezelés ne tartson tovább 6 hónapnál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD)

6.2 Inkompatibilitások

A VFEND nem adható infúzióként más szereléken vagy kanülön keresztül alkalmazott intravénás készítménnyel. A zsákot ellenőrizni kell, hogy a VFEND infúzió teljesen lefutott-e. Amikor a VFEND infúzió teljesen lefutott, a szerelék más intravénás készítmények beadására használható.

Vérkészítmények és rövid idő alatt alkalmazott koncentrált elektrolitoldatok:

A vorikonazol-terápia megkezdése előtt az elektrolitzavarokat, mint a hypokalaemiát, a hypomagnesaemiát és a hypocalcaemiát korrigálni kell (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

A VFEND nem alkalmazható egyszerre vérkészítménnyel vagy semmilyen rövid idő alatt adott koncentrált elektrolitoldattal, még akkor sem, ha a két infúzió külön szerelékben fut.

Teljes parenterális táplálás:

A teljes parenterális táplálás (TPN) megszüntetése *nem* szükséges VFEND kezelés mellett, de külön infúziós szereléken keresztül kell beadni. Ha a beadás egy több lumenű katéteren keresztül történik, a TPN beadásához a katéter másik portját szükséges használni.

A VFEND-et nem szabad hígítani 4.2%-os nátrium-bikarbonát infúzióval.

Más koncentrációkkal való kompatibilitás nem ismert.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Mikrobiológiai szempontból, feloldás után, a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős. Általában ez nem lehet több 24 óránál, 2 °C – 8 °C (hűtőszekrényben) hőmérsékleten, kivéve ha a feloldást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

2 °C – 8 °C hőmérsékleten tárolva az oldat felhasználás alatti kémiai és fizikai stabilitását 24 órán át igazolták.

6.4 Különleges tárolási előírások

Feloldás előtt az injekciós üveg különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 ml-es, színtelen, átlátszó, I típusú injekciós üveg gumidugóval, rolnizott alumíniumkupakkal és műanyag lappal lezárva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A (VFEND infúzió előállításához szükséges) port először vagy 19 ml injekcióhoz való vízzel vagy 19 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell feloldani, amivel 20 ml kivehető térfogatú, 10 mg/ml vorikonazolt tartalmazó tiszta koncentrátum nyerhető. Dobja ki a VFEND injekciós üveget, ha a vákuum nem szívja be az oldószert az injekciós üvegbe. Hagyományos (nem automata) 20 ml-es fecskendő használata javasolt, ami biztosítja a pontos mennyiségű (19,0 ml) injekcióhoz való víz vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldat adagolását. Ez a gyógyszerkészítmény egyszeri használatra készült, a felhasználatlan oldatot meg kell semmisíteni. Csak tiszta, részecskementes oldatot szabad felhasználni.

Beadáshoz az elkészített koncentrátum kívánt térfogatát az ajánlott kompatibilis infúzióhoz (részleteket lásd az alábbi táblázatban) kell adni, hogy a VFEND végkoncentrációja 0,5-5 mg/ml legyen.

Az elkészített oldat hígítható:

Nátrium-klorid 9 mg/ml-es (0,9%-os) oldatos infúzióval
 Nátrium-laktát elegy intravénás infúzióval
 5% glükóz és Ringer-laktát intravénás infúzióval
 5% glükóz és 0,45% nátrium-klorid intravénás infúzióval
 5% glükóz intravénás infúzióval
 5% glükózt tartalmazó, 20 mEq kálium-klorid intravénás infúzióval
 0,45% nátrium-klorid intravénás infúzióval
 5% glükóz és 0,9 % nátrium-klorid intravénás infúzióval

A vorikonazol kompatibilitása a fent, illetve a 6.2 pontban megjelöltektől eltérő oldószerekkel ismeretlen.

A 10 mg/ml-es VFEND koncentrátum szükséges mennyisége:

Testtömeg (kg)	A VFEND koncentrátum (10 mg/ml) szükséges mennyisége a következő adagok elkészítéséhez:				
	3 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)	4 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)	6 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)	8 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)	9 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)
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)	-	-

Orvosoknak és egészségügyi szakembereknek szóló további információk a Betegtájékoztató végén található.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/212/025

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. február 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Vízzel történő elkészítés után minden egyes ml belsőleges szuszpenzió 40 mg vorikonazolt tartalmaz. Minden egyes palack 3 g vorikonazolt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok

A szuszpenzió 0,54 g szacharózt tartalmaz milliliterenként.

A szuszpenzió 2,40 mg nátrium-benzoátot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

Fehér-törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VFEND széles spektrumú, triazol típusú, gombaellenes gyógyszer, amely felnőttek és 2 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében az alábbi javallatokban alkalmazható:

Invazív aspergillosis kezelése.

Candidaemia kezelése nem neutropéniás betegeknél.

Súlyos, flukonazolra rezisztens invazív *Candida* fertőzések kezelése (beleértve a *C. krusei-t* is).

Scedosporium spp. és *Fusarium* spp. által okozott súlyos gombás fertőzések kezelése.

A VFEND-et elsődlegesen a betegek progrediáló, potenciálisan életveszélyes fertőzéseiben kell alkalmazni.

Invazív gombás fertőzések profilaxisa allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) magas kockázatú recipiensei számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Elektrolit-zavarok – mint például hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalcaemia – esetén a vorikonazol kezelés megkezdése előtt és a kezelés során az elektrolit-értékek folyamatos monitorozására és szükség esetén korrigálására van szükség (lásd 4.4 pont).

A VFEND-nek további gyógyszerformái léteznek még: 50 mg és 200 mg filmtabletta, valamint 200 mg por oldatos infúzióhoz.

Kezelés

Felnőttek

A kezelést intravénásan és *per os* adott VFEND esetében is a meghatározott telítő dózissal kell indítani annak érdekében, hogy az első napon a dinamikus egyensúlyi állapothoz közeli plazmakoncentráció jöjjön létre. A nagy mértékű orális biohasznosulás (96%; lásd 5.2 pont) miatt az intravénásról a *per os* alkalmazásra történő áttérés klinikailag indokolt esetben helyénvaló.

A javasolt adagolásra vonatkozó részletes információkat a következő táblázat tartalmazza:

	Intravénás	Belsőleges szuszpenzió	
		40 kg-os és annál nagyobb testtömegű betegek*	40 kg-nál kisebb testtömegű betegek*
Telítő dózis (az első 24 órában)	6 mg/ttkg 12 óránként	10 ml (400 mg) 12 óránként	5 ml (200 mg) 12 óránként
Fenntartó dózis (az első 24 óra után)	4 mg/ttkg naponta kétszer	5 ml (200 mg) naponta kétszer	2,5 ml (100 mg) naponta kétszer

*15 éves és annál idősebb betegek

Kezelés időtartama

A kezelés időtartamának a beteg klinikai és mikológiai válaszára függően a lehető legrövidebbnek kell lennie. A 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb, hosszú távú vorikonazol-kezelés esetén az előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Dózismódosítás (felnőttek)

Ha a beteg kezelésre adott reakciója nem kielégítő, a fenntartó dózis *per os* adagolás esetén naponta kétszer 7,5 ml-re (300 mg-ra) emelhető. 40 kg alatti betegek esetén a *per os* dózis naponta kétszer 3,75 ml-re (150 mg-ra) emelhető.

Ha a beteg nem tolerálja az emelt dózissal kezelést, a *per os* adagot 1,25 ml-enként (50 mg-onként) kell naponta kétszer 5 ml-es (200 mg-os) fenntartó dózissá csökkenteni (vagy naponta kétszer 2,5 ml-re [100 mg-ra] 40 kg alatti beteg esetén).

A profilaktikus célú alkalmazásról szóló tudnivalókat lásd alább.

Gyermekek (2 és betöltött 12. év között) és fiatal, kis testtömegű serdülők (12-14 éves kor és <50 ttkg)

A vorikonazol a gyermekeknél javasolt adagolási rend szerint kell adagolni, mivel ezek a fiatal serdülők a vorikonazol inkább a gyermekekhez, mint a felnőttekhez hasonló módon metabolizálhatják.

A javasolt adagolási rend a következő:

	Intravénás	Belsőleges szuszpenzió
Telítő dózis (első 24 óra)	9 mg/ttkg 12 óránként	Nem javasolt
Fenntartó dózis (az első 24 órát követően)	8 mg/ttkg naponta kétszer	0,225 ml/ttkg (9 mg/ttkg) naponta kétszer (legfeljebb 8,75 ml-es [350 mg-os] dózisban naponta kétszer)

Megjegyzés: 112, immunhiányos, 2 és betöltött 12. év közötti korú gyermek, valamint 26, immunhiányos 12 és betöltött 17. év közötti korú serdülő beteg populációs farmakokinetikai vizsgálata alapján.

Javasolt a kezelést intravénás kezelési sémával kezdeni, és a *per os* kezelési sémát csak klinikailag jelentős javulás után lehet fontolóra venni. Megjegyzendő, hogy a 8 mg/ttkg intravénás dózis körülbelül kétszer akkora vorikonazol-expozíciót jelent mint a 9 mg/ttkg-os *per os* dózis.

A gyermekeknek ajánlott *per os* dózisok olyan vizsgálatokon alapulnak, melyekben a vorikonazol porból készült felsőleges szuszpenzió formájában adagolták. Gyermekek és serdülők esetében a porból készült felsőleges szuszpenzió és a tabletta bioekvivalenciáját nem vizsgálták. Figyelembe véve a gyermekek és serdülők feltételezett rövidebb bélrendszeri tranzitidejét, a tabletták felszívódása gyermekeknél a felnőttekétől eltérő lehet. Ezért a 2 és betöltött 12. év közötti gyermekeknek a készítmény felsőleges szuszpenzió formája javasolt.

Minden más serdülő (12-14 év között és ≥ 50 kg; 15-betöltött 18. év között testtömegtől függetlenül)
A vorikonazol úgy kell adagolni, mint a felnőtteknél.

Dózismódosítás (gyermekek [2 és betöltött 12. év között] és fiatal, kis testtömegű serdülők [12-14 éves kor és < 50 ttkg])

Ha a beteg kezelésre adott válaszreakciója nem megfelelő, a dózist fokozatosan, lépésenként 0,025 ml/ttkg-mal (1 mg/ttkg-mal) (vagy 1,25 ml-rel [50 mg-mal], ha kezelés kezdetén a maximális 8,75 ml-es [350 mg-os] *per os* dózist alkalmazták) lehet emelni. Ha a beteg nem tolerálja a kezelést, a dózist fokozatosan, lépésenként 0,025 ml/ttkg-mal (1 mg/ttkg-mal) lehet csökkenteni (vagy 1,25 ml-rel [50 mg-mal], ha kezelés kezdetén a maximális 8,75 ml-es [350 mg-os] *per os* dózist alkalmazták).

Alkalmazását 2 és betöltött 12. év közötti, máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő gyermekeknél nem vizsgálták (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Profilaxis felnőttek és gyermekek esetében

A profilaxist a transzplantáció napján kell megkezdeni, és legfeljebb 100 napig lehet alkalmazni. A profilaxisnak a lehető legrövidebbnek kell lennie, az invazív gombás fertőzés kialakulásának a neutropenia vagy immunszuppresszió alapján meghatározott kockázatától függően. Folyamatos immunszuppresszió vagy graft versus host betegség esetén a profilaxist a transzplantációt követően legfeljebb 180 napig lehet folytatni (lásd 5.1 pont).

Adagolás

A profilaktikus célú alkalmazás javasolt adagolási rendje megegyezik az adott korcsoportokban alkalmazott terápiás dózisokkal. Lásd a fenti kezelési táblázatokat.

A profilaxis időtartama

Klinikai vizsgálatokban a vorikonazol 180 napnál hosszabb ideig tartó alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták megfelelő mértékben.

A vorikonazol 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb ideig tartó profilaktikus alkalmazása esetén a előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A következő utasítások mind a kezelésre, mind pedig a profilaxisra egyaránt érvényesek

Dózismódosítás

Profilaktikus alkalmazásnál a hatás elmaradása vagy a kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események esetén a dózismódosítás nem javasolt. A kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események esetén mérlegelni kell a vorikonazol leállítását és más gombaellenes szerek alkalmazását (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Dózismódosítás más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás esetén

Fenitoin adható a vorikonazzal együtt, ha a vorikonazol *per os* fenntartó dózisát naponta kétszer 5 ml-ről (200 mg-ról) kétszer 10 ml-re (400 mg-ra) (40 kg alatti betegek esetén naponta kétszer 2,5 ml-ről [100 mg-ról] kétszer 5 ml-re [200 mg-ra]) emelik, lásd 4.4 és 4.5 pont.

A rifabutin és a vorikonazol együttadása lehetőség szerint kerülendő. Amennyiben az együttes alkalmazás feltétlenül szükséges, a vorikonazol *per os* fenntartó dózisát naponta kétszer 5 ml-ről (200 mg-ról) kétszer 8,75 ml-re (350 mg-ra) (40 kg alatti betegek esetén naponta kétszer 2,5 ml-ről [100 mg-ról] kétszer 5 ml-re [200 mg-ra] emelhető), lásd 4.4 és 4.5 pont.

Az efavirenz adható vorikonazollal együtt, ha a vorikonazol fenntartó dózisát 12 óránként 10 ml-re (400 mg-ra) emelik, és az efavirenz dózisát 50%-kal, vagyis naponta egyszer 300 mg-ra csökkentik. A vorikonazol-kezelés abbahagyásakor az efavirenz kezdeti dózisát vissza kell állítani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Idősek

Az adagolást idős betegek esetén nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A *per os* alkalmazott vorikonazol farmakokinetikáját nem befolyásolja a károsodott veseműködés. Ezért a *per os* adott dózist nem kell módosítani enyhe-súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Hemodialízis során a vorikonazol clearance-e 121 ml/perc. 4 órás hemodialízis alatt nem ürül akkora mennyiségű vorikonazol, ami szükségessé tenné a dózis módosítását.

Májkárosodás

A normál telítő dózis adása javasolt, a fenntartó dózist azonban a felére kell csökkenteni vorikonazollal kezelt, enyhe-közepesen súlyos májcirrózisban (Child–Pugh A és B) szenvedők esetében (lásd 5.2 pont).

A vorikonazolt nem vizsgálták súlyos krónikus májcirrózisban (Child–Pugh C) szenvedők esetében.

Csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a VFEND biztonságosságáról a kóros májfunkciós vizsgálati eredményű betegek esetében [a szérumb-glutamát-oxálacetát-transzamináz (SGOT vagy ASAT), a szérumb-glutamát-piruvát-transzamináz (SGPT vagy ALAT), az alkalikus foszfatáz (ALP) vagy az összbilirubin szintje magasabb a normálérték felső határának 5-szörösénél].

A vorikonazol alkalmazása során előfordultak emelkedett májfunkciós teszt értékek és a májkárosodás klinikai jelei (például icterus), ezért súlyosan májkárosodott betegeknél csak akkor szabad alkalmazni, ha az előny meghaladja a kockázatot. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a gyógyszer toxicitását fokozott figyelemmel kell kísérni (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A VFEND biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A VFEND belsőleges szuszpenziót legalább egy órával étkezés előtt vagy két órával étkezés után kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Együttadása CYP3A4-szubsztrátokkal, terfenadinnal, asztemizollal, ciszapriddal, pimoziddal, kinidinnel vagy ivabradinnal, mert e gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációja a QTc megnyúlásához és ritka esetben *torsades de pointes*-hez vezethet (lásd 4.5 pont).

Együttadása rifampicinnel, karbamazepinnel, fenobarbitállal és közösleges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*), mivel e gyógyszerek szignifikánsan csökkenthetik a plazma vorikonazol-koncentrációját (lásd 4.5 pont).

Standard dózisú vorikonazol és naponta egyszer 400 mg-os vagy annál nagyobb dózisú efavirenz együttes alkalmazása ellenjavalt, mivel ilyen dózisoknál az efavirenz egészséges egyéneknél jelentősen csökkenti a plazma vorikonazol-koncentrációját. A vorikonazol szintén jelentősen megnöveli a plazma efavirenz-koncentrációját (lásd 4.5 pont, kisebb dózisok esetén 4.4 pont).

Együttadása nagy dózisú ritonavirral (naponta kétszeri 400 mg vagy ennél nagyobb dózis esetén), mivel a ritonavir szignifikánsan csökkenti a plazma vorikonazol-koncentrációját egészséges egyénekben ilyen dózisonál (lásd 4.5 pont, kisebb dózisok esetén lásd 4.4 pont).

Együttadása azon ergot alkaloidokkal (ergotamin, dihidroergotamin), amelyek CYP3A4-szubsztrátok, mivel e gyógyszerek megnövekedett plazmakoncentrációja ergotizmushoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Együttadása sziirolimusszal, mivel a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a sziirolimusz plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

A vorikonazol együttadása naloxegollal, amely egy CYP3A4-szubsztrát, mivel a naloxegol megnövekedett plazmakoncentrációja opioidelvonási tüneteket okozhat (lásd 4.5 pont).

A vorikonazol együttadása tolvaptánnal, mivel az erős CYP3A4-inhibitorok (például a vorikonazol) jelentősen megnövelik a tolvaptán plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

A vorikonazol együttadása lurazidonnal, mivel a lurazidon-expozíció jelentős növekedése súlyos mellékhatásokat válthat ki (lásd 4.5 pont).

Együttadása venetoklaxszal a venetoklax adagolásának kezdetén, illetve a venetoklax dózistitrlási szakasza alatt, mivel a vorikonazol valószínűleg szignifikánsan megnöveli a venetoklax plazmakoncentrációját és növeli a tumorlízis-szindróma kockázatát (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlerzékenység

Csak óvatosan szabad alkalmazni a VFEND-et olyan betegeknek, akik más azolokra túlerzékenyek (lásd még 4.8 pont).

Cardiovascularis rendszer

A vorikonazol a QTc-szakasz megnyúlásával járhat együtt. Ritkább esetekben *torsade de pointes* kialakulásáról is beszámoltak olyan vorikonazol szedő betegek esetén, akik egyéb rizikófaktorral is rendelkeztek, mint pl. korábbi cardiotoxicus kemoterápia, cardiomyopathia, hypokalaemia és egyidejűleg szedett gyógyszerek, melyek additív hatásúak lehetnek. A vorikonazol óvatosan adandó potenciálisan proarrhythmias állapotú betegeknek, mint például:

- veleszületett vagy szerzett QTc-megnyúlás
- cardiomyopathia, különösen szívelégtelenség esetén
- sinus bradycardia
- meglévő szimptomatikus arrhythmia
- egyidejűleg szedett, ismerten QTc-szakasz megnyúlást okozó gyógyszerek Elektrolit-zavarok – hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalcaemia – esetén a vorikonazol kezelés megkezdése előtt és a kezelés során az elektrolit-értékek folyamatos monitorozására és szükség esetén korrigálására van szükség (lásd 4.2 pont). Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során egyszeri dózisú, a szokásos naponta vorikonazol dózis négyszeresének hatását vizsgálták a QTc-szakaszra. Egyetlen beteg sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec-os küszöböt (lásd 5.1 pont).

Májtoxicitás

A klinikai vizsgálatok során a vorikonazollal történő kezelés alatt súlyos májreakciók (beleértve a klinikailag manifeszt hepatitist, cholestasist és fulmináns, illetve halálos májelégtelenséget is) fordultak elő. Reaktív jelenségek elsősorban súlyos alapbetegségben (túlnyomórészt rosszindulatú hematológiai betegségekben) szenvedők esetében fordultak elő. Átmeneti reaktív elváltozások, beleértve a hepatitist és sárgaságot is, más azonosítható rizikófaktorral nem rendelkező betegek esetében fordultak elő. A májfunkciós zavarok a kezelés felfüggesztésekor általában reverzibilisnek bizonyultak (lásd 4.8 pont).

Májfunkció ellenőrzése

A VFEND-et kapó betegeknél a hepatotoxicitást gondosan ellenőrizni kell. A klinikai teendők közé kell tartozzon a VFEND-kezelés kezdetekor, valamint a kezelés első hónapjában legalább hetente a májfunkció laboratóriumi ellenőrzése (különösen az SGOT vagy ASAT és az SGPT vagy ALAT). A kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie, azonban ha az előnyök és a kockázatok értékelése alapján a kezelés folytatódik (lásd 4.2 pont), az ellenőrzés gyakorisága havonként egy alkalomra csökkenthető, ha a májfunkciós vizsgálatok eredményei nem változnak.

Ha a májfunkciós tesztek értéke jelentősen emelkedik, meg kell szakítani a VFEND-kezelést, kivéve, ha a kezelés által a betegre jelentett előnyök és kockázatok orvosi megítélése indokolja a kezelés folytatását.

A májfunkciót gyermekeknél és felnőtteknél is egyaránt monitorozni kell.

Súlyos dermatológiai mellékhatások

- Fototoxicitás

Emellett a VFEND fototoxicitással – köztük olyan reakciókkal, mint például a szeplők, lentigo és keratosis actinica – és pseudoporphyriával társult. Fényérzékenységet kiváltó gyógyszerek (pl. metotrexát stb.) egyidejű alkalmazása esetén fennáll a bőrreakciók és a bőrtoxicitás fokozott kockázata. A VFEND-kezelés alatt az összes beteg, köztük a gyermekek, kerüljék a direkt napfény-expozíciót, és megfelelő intézkedések, mint védőruházat és magas faktorszámú fényvédőkrém alkalmazása javasolt.

- Bőr laphámsejtes carcinomája (SCC)

A bőr laphámsejtes carcinomájáról (squamous cell carcinoma, továbbiakban SCC) (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be olyan betegeknél, akik közül néhánynál korábban fototoxikus reakciókat jelentettek. Ha a fototoxikus reakciók jelentkeznek, multidiszciplináris konzultáció szükséges, és a beteget bőrgyógyászhoz kell utalni. A VFEND adásának abbahagyása és más gombaellenes szer alkalmazása mérlegelendő. Ha a VFEND-kezelést a fototoxicitással kapcsolatos elváltozások ellenére folytatják, akkor az esetleges premalignus elváltozások korai észlelése és kezelése érdekében szisztematikus és rendszeres bőrgyógyászati vizsgálatot kell végezni. Premalignus bőrelváltozások vagy laphámsejtes carcinoma diagnózisa esetén a VFEND-kezelést le kell állítani (lásd a Hosszan tartó kezelés pontot).

- Súlyos bőrreakciók

A vorikonazol alkalmazásával kapcsolatban súlyos bőrreakciókat (severe cutaneous adverse reaction – SCAR), beleértve a Stevens–Johnson szindrómát (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS) jelentettek, amely életveszélyes vagy halálos lehet. A beteget szorosan obszerválni kell, ha bőrkiütések jelennek meg rajta, és a laesiók progressziója esetén a VFEND adását abba kell hagyni.

Mellékvesékkel kapcsolatos események

Mellékvesekéreg-elégtelenség reverzibilis eseteit jelentették azokat – a vorikonazolt is beleértve – kapó betegeknél. Mellékvesekéreg-elégtelenséget jelentettek kortikoszteroidokkal együttesen vagy azok nélkül azokat kapó betegeknél. A kortikoszteroidok nélkül azokat kapó betegeknél a mellékvesekéreg-elégtelenség a szteroidképződés azok általi közvetlen gátlásával áll összefüggésben. A kortikoszteroidokat szedő betegeknél a metabolizmusukban bekövetkező, vorikonazollal összefüggő CYP3A4-gátlás túl magas kortikoszteroid-szinthez és mellékvesekéreg-szuppresszióhoz vezethet (lásd 4.5 pont). A kortikoszteroidokkal együttesen vorikonazolt kapó betegeknél jelentettek Cushing-szindrómát is következményes mellékvesekéreg-elégtelenséggel vagy anélkül.

A hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budesonidot és intranasalis kortikoszteroidokat) kezelésben részesülő betegeket gondosan monitorozni kell mellékvesekéreg-károsodás tekintetében mind a kezelés alatt, mind a vorikonazol-kezelés leállításakor (lásd 4.5 pont). A betegeket arra kell utasítani, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha kialakulnak a Cushing-szindróma vagy a mellékvesekéreg-elégtelenség jelei és tünetei.

Hosszan tartó kezelés

A 180 napnál (6 hónapnál) hosszabb, hosszú távú expozíció (kezelés vagy profilaxis) esetén az előny-kockázat arány gondos mérlegelése szükséges, ezért a VFEND-expozíció korlátozásának érdekében az orvosoknak mérlegelniük kell a gyógyszer alkalmazásának szükségességét (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Hosszan tartó VFEND-kezelés kapcsán a bőr laphámsejtes carcinomájáról (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be (lásd 4.8 pont).

Transzplantált betegeknél a fluorid- és alkalikusfoszfát-szint emelkedésével járó, nem fertőzőes eredetű periostitisről számoltak be. Ha egy betegnél skeletalis eredetű fájdalom, valamint a periostitisnek megfelelő radiológiai eltérések alakulnak ki, multidiszciplináris konzultációt követően a VFEND adásának abbahagyása mérlegelendő (lásd 4.8 pont).

Látással kapcsolatos mellékhatások

Hosszantartó, látással kapcsolatos mellékhatásokat, köztük homályos látást, látóideggyulladást és papillaoedemát jelentettek (lásd 4.8 pont).

Veseműködéssel kapcsolatos mellékhatások

VFEND-del kezelt súlyos betegeknél akut veseelégtelenséget figyeltek meg. Valószínű, hogy a vorikonazollal kezelt betegek egyidejűleg nephrotoxicus gyógyszereket is kapnak, és fennállhatnak náluk további olyan körülmények is, amelyek csökkent veseműködést eredményezhetnek (lásd 4.8 pont).

Veseműködés ellenőrzése

A betegeknél ellenőrizni kell a normálistól eltérő veseműködés kialakulását. Ennek tartalmaznia kell laboratóriumi vizsgálatot, különös tekintettel a szérum kreatinin szintjére.

Hasnyálmirigy-működés ellenőrzése

A betegek, különösen az akut pancreatitis kockázatával bíró gyermekek [pl. kemoterápia, haematopoieticussejt-transzplantáció (HSCT) a közelmúltban] szoros ellenőrzése szükséges a VFEND-kezelés alatt. Az ilyen klinikai helyzetekben a szérum amiláz és lipáz ellenőrzését fontolóra lehet venni.

Gyermekek és serdülők

Két éven aluli gyermekek esetében az alkalmazás biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták (lásd 4.8 és 5.1 pont). Vorikonazol adása gyermekeknek 2 éves kortól javasolt. Gyermekeknél és serdülőknél nagyobb gyakorisággal észleltek májenzim-emelkedést (lásd 4.8 pont). A májfunkciót

mind gyermekek, mind felnőttek esetén ellenőrizni kell. Az orális biohasznosulás korlátozott mértékű lehet olyan 2 és betöltött 12. év közötti gyermekek esetében, akiknek felszívódási zavaruk vagy a korukhoz képest alacsony testtömegük van. Ezekben az esetekben intravénás vorikonazol adása javasolt.

- Súlyos dermatológiai mellékhatások (beleértve az SCC-t is)

Gyermekek és serdülők körében magasabb a fototoxikus reakciók gyakorisága. Mivel laphámsejtes carcinoma kialakulásáról érkeztek jelentések, szigorú fényvédelmi intézkedések szükségesek ebben a betegpopulációban. Azoknál a gyermekeknél, akiknél a fény öregítő hatása által okozott elváltozások – pl. anyajegy és szeplők – jelentek meg, a napfény elkerülése és bőrgyógyászati kontroll javasolt – még a kezelés leállítása után is.

Profilaxis

A kezeléssel összefüggő nemkívánatos események (hepatotoxicitás, súlyos bőrreakciók, köztük fototoxicitás és laphámsejtes carcinoma, súlyos vagy tartós látászavarok és periostitis) esetén mérlegelni kell a vorikonazol leállítását és más gombaellenes szerek alkalmazását.

Fenitoin (CYP2C9-szubsztrát és erős CYP450-enziminduktor)

A fenitoin vorikonazollal történő együttadásakor a fenitoin-szint gondos monitorozása javasolt. A vorikonazol és fenitoin együttadása kerülendő, kivéve ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Efavirenz (CYP450-induktor; CYP3A4-gátló és -szubsztrát)

Ha a vorikonazolt egyidejűleg adják efavirenzzel, a vorikonazol adagját 12 óránként 400 mg-ra kell emelni és az efavirenz adagját 24 óránként 300 mg-ra csökkenteni (lásd 4.2, 4.3 és 4.5 pont).

Glaszdegib (CYP3A4-szubsztrát)

A vorikonazol együttadása várhatóan megnöveli a glaszdegib plazmakoncentrációját és fokozza a QTc megnyúlásának kockázatát (lásd 4.5 pont). Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, gyakori EKG-monitorozás javasolt.

Tirozinkináz-gátlók (CYP3A4-szubsztrát)

A vorikonazol együttadása a CYP3A4 által metabolizált tirozinkináz-gátlókkal várhatóan megnöveli a tirozinkináz-gátlók plazmakoncentrációját és a nemkívánatos események kockázatát. Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, a tirozinkináz-gátló dózisának csökkentése és szoros klinikai monitorozás javasolt (lásd 4.5 pont).

Rifabutin (erős CYP450-enziminduktor)

A rifabutin vorikonazollal történő együttadásakor a teljes vérkép és a rifabutin okozta mellékhatások (pl. uveitis) gondos ellenőrzése javasolt. Vorikonazol és rifabutin együttadása kerülendő, kivéve ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.5 pont).

Ritonavir (erős CYP450-induktor; CYP3A4-gátló és -szubsztrát)

A vorikonazol együttadása kis dózisú ritonavirral (naponta kétszeri 100 mg) kerülendő, hacsak a betegre vonatkozó előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Everolimusz (CYP3A4-szubsztrát, P-gp-szubsztrát)

Vorikonazol és everolimusz együttesen történő alkalmazása nem javasolt, mert a vorikonazol várhatóan jelentősen megnöveli az everolimusz koncentrációját. Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat az erre a helyzetre vonatkozó adagolási javaslat megtételéhez (lásd 4.5 pont).

Metadon (CYP3A4-szubsztrát)

Vorikonazollal történő együttadásakor a metadonnal kapcsolatos mellékhatások és toxicitás – beleértve a QTc megnyúlását – folyamatos monitorozása javasolt, mivel együttadásuk esetén megemelkedik a metadon szintje. A metadon dózisának csökkentése szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Rövid hatású opioidok (CYP3A4-szubsztrátok)

Vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az alfentanil, fentanil és egyéb, az alfentanilhoz hasonló szerkezetű és a CYP3A4 által metabolizált rövid hatású opioidok (pl. szufentanil) dózisának csökkentését fontolóra kell venni (lásd 4.5 pont). Mivel az alfentanil és vorikonazol egyidejű alkalmazásakor az alfentanil felezési ideje a 4-szeresére növekszik, és egy független, publikált vizsgálatban a vorikonazol fentanillal történő együttes alkalmazása a fentanil átlagos $AUC_{0-\infty}$ -értékének növekedését eredményezte, ezért az opioidok alkalmazásával együttjáró mellékhatások (köztük a légzés hosszabb ideig tartó) gyakori ellenőrzésére lehet szükség.

Hosszú hatású opioidok (CYP3A4-szubsztrátok)

Vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az oxikodon, és egyéb, a CYP3A4 által metabolizált hosszú hatású opioidok (pl. hidrokodon) dózisának csökkentését mérlegelni kell. Az opioidok alkalmazásával együttjáró mellékhatások gyakori monitorozására lehet szükség (lásd 4.5 pont).

Flukonazol (CYP2C9-, CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor)

Per os vorikonazol és *per os* flukonazol együttes alkalmazása egészséges önkénteseknél a vorikonazol C_{max} - és AUC_{τ} -értékének jelentős megemelkedését eredményezte. A vorikonazol és flukonazol azon, csökkentett dózisait és/vagy adásának gyakoriságát, amely ezt a hatást kiküszöbölné nem határozták meg. A vorikonazollal együttjáró mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Szacharóz

A készítmény 0,54 g szacharózt tartalmaz milliliterenként, amit cukorbetegség (diabetes mellitus) esetén figyelembe kell venni. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető. Fogkárosodást okozhat.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 5 ml szuszpenzióként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vorikonazol a citokróm P450 izoenzimek, a CYP2C19, CYP2C9 és a CYP3A4 metabolizálják és a vorikonazol gátolja ezek aktivitását. Ezen izoenzimek gátlói és induktora növelhetik, illetve csökkenthetik a vorikonazol plazmakoncentrációját és a vorikonazol növelheti azoknak a hatóanyagoknak a plazmaszintjét, amelyeket ezek a CYP450 izoenzimek metabolizálnak, különösen a CYP3A4 által metabolizált hatóanyagok esetében, mivel a vorikonazol egy erős CYP3A4-gátló, bár az AUC értékek növekedése szubsztrátfüggő (lásd az alábbi táblázatot).

Ha másként nincs jelezve, a gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó vizsgálatokat egészséges felnőtt férfi önkéntesekkel végezték, a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig többszöri adagolást alkalmazva, naponta kétszer 200 mg *per os* vorikonazollal (BID). Ezek az eredmények más populációkra és alkalmazási módokra is érvényesek.

A vorikonazol óvatosan alkalmazandó azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, melyekről ismert, hogy a QTc-szakasz megnyúlását okozzák. Amennyiben fennáll annak lehetősége is, hogy a vorikonazol megemeli a CYP3A4 izoenzimek által metabolizált hatóanyagok szintjét (egyes antihisztaminok, kinidin, ciszaprid, pimoizid és ivabradin), akkor az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd alább, illetve 4.3 pont).

Kölcsönhatási táblázat

Az alábbi táblázat a vorikonazol és más gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat sorolja fel. A nyílak iránya az egyes farmakokinetikai paraméterek esetén azon alapul, hogy a geometriai átlagarányok 90%-os konfidenciaintervalluma a 80-125% tartományon belül ($\leftrightarrow$), az alá ($\downarrow$) vagy fölé ($\uparrow$) esik. A csillag jelölés (*) a kétirányú kölcsönhatást mutatja. Az AUC_{τ} , AUC_t és $AUC_{0-\infty}$ sorrendben a görbe alatti területet mutatja az adagolási intervallumban, nulla időponttól a kimutathatóságig eltelt időig, valamint a nulla időponttól a végtelenig.

A táblázatban található kölcsönhatások a következő sorrendben kerülnek ismertetésre: ellenjavallatok, a dózis módosítását és gondos klinikai és/vagy biológiai monitorozást igénylők, és végül a farmakokinetikailag nem jelentős kölcsönhatások, de amelyeknek klinikai jelentőségük lehet ezen a terápiás területen.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Asztemizol, ciszaprid, pimoizid, kinidin, terfenadin és ivabradin [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, ezeknek a gyógyszereknek az emelkedett plazmakoncentrációja a QT-szakasz megnyúláshoz és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hez vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Karbamazepin és hosszú hatású barbiturátok (többek között, de nem kizárólag: fenobarbitál vagy mefobarbitál) [erős CYP450-induktorok]	Bár nem vizsgálták, a karbamazepin és a hosszú hatású barbiturátok valószínűleg jelentősen csökkentik a vorikonazol plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Efavirenz (nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátló) [CYP450-induktor, CYP3A4-inhibitor és szubsztrát] Naponta egyszer 400 mg efavirenz naponta kétszer 200 mg vorikonazollal együtt alkalmazva* Naponta egyszer 300 mg efavirenz naponta kétszer 400 mg vorikonazollal együtt alkalmazva*	Efavirenz C_{max} $\uparrow$ 38% Efavirenz AUC_{τ} $\uparrow$ 44% Vorikonazol C_{max} $\downarrow$ 61% Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 77% Naponta egyszer 600 mg efavirenzhez képest, Efavirenz C_{max} $\leftrightarrow$ Efavirenz AUC_{τ} $\uparrow$ 17% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol C_{max} $\uparrow$ 23% Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 7%	Standard dózisú vorikonazol és naponta egyszer 400 mg vagy azt meghaladó dózisú efavirenz együttdása ellenjavallt (lásd 4.3 pont) A vorikonazolt lehet együttdadni efavirenzzel, ha a vorikonazol fenntartó adagját naponta kétszer 400 mg-ra emelik, és az efavirenz adagját naponta egyszeri 300 mg-ra kell csökkentik. Ha a vorikonazol kezelést abbahagyják, az efavirenz kezdeti adagját vissza kell állítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Ergot alkaloidok (többek között, de nem kizárólag: ergotamin és dihidroergotamin) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli az ergot alkaloidok plazmakoncentrációját és ergotizmushoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Lurazidon [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a lurazidon plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Naloxegol [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a naloxegol plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Rifabutin [erős CYP450-induktor] 300 mg naponta egyszer 300 mg naponta egyszer (együttadva vorikonazollal 350 mg naponta kétszer)* 300 mg naponta egyszer (együttadva vorikonazollal 400 mg naponta kétszer)*	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 69% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 4% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutin $C_{\max}$ ↑ 195% Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 104% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87%	A rifabutin és vorikonazol együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot. A vorikonazol fenntartó adagja intravénás alkalmazásnál naponta kétszer 5 mg/ttkg-ra, illetve <i>per os</i> alkalmazásnál naponta kétszer 200 mg-ról <i>per os</i> naponta kétszer 350 mg-ra emelhető (40 kg alatti betegek esetében <i>per os</i> naponta kétszer 100 mg-ról <i>per os</i> naponta kétszer 200 mg-ra) (lásd 4.2 pont). A rifabutin vorikonazollal történő együttadásakor a teljes vérkép és a rifabutin okozta mellékhatások (pl. uveitis) gondos ellenőrzése javasolt.
Rifampicin (naponta egyszer 600 mg) [erős CYP450-induktor]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 93% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Ritonavir (proteáz inhibitor) [erős CYP450-induktor és CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát] Nagy dózis (naponta kétszer 400 mg) Alacsony dózis (naponta kétszer 100 mg)*	Ritonavir $C_{\max}$ és AUC_{τ} ↔ Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 66% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir $C_{\max}$ ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 24% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39%	A vorikonazol és a ritonavir nagy dózisú együttadása (naponta kétszer 400 mg és annál nagyobb adag) ellenjavallt (lásd 4.3 pont) Vorikonazol és alacsony dózisú ritonavir (naponta kétszer 100 mg) együttes alkalmazás kerülendő, hacsak az előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását.
Közönséges orbáncfű [CYP450-induktor, P-gp-induktor] naponta háromszor 300 mg (együttadva egyszeri 400 mg vorikonazollal)	Egy független, publikált vizsgálatban, Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Tolvaptán [CYP3A-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a tolvaptán plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Venetoklax [CYP3A-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg szignifikánsan növeli a venetoklax plazmakoncentrációját.	A vorikonazol együttes alkalmazása ellenjavallt a venetoklax adagolásának kezdetén, illetve a venetoklax dózistitrálási szakasza alatt (lásd 4.3 pont). Állandó napi dózis esetén szükség van a venetoklax dózisának csökkentésére a felírási segédlet utasításai szerint; szoros monitorozás javasolt a toxicitás jelei tekintetében.
Flukonazol (naponta egyszer 200 mg) [CYP2C9-, CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor]	Vorikonazol C _{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC _τ ↑ 79% Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND	A vorikonazol és flukonazol azon, csökkentett dózisait és/vagy alkalmazásának gyakoriságát, ami ezt a hatást kiküszöbölhetné, nem határozták meg. A vorikonazollal együttjáró mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák.
Fenitoin [CYP2C9-szubsztrát és erős CYP450-induktor] naponta egyszer 300 mg naponta egyszer 300 mg (együttes alkalmazása naponta kétszer 400 mg vorikonazollal)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC _τ ↓ 69% Fenitoin C _{max} ↑ 67% Fenitoin AUC _τ ↑ 81% Együttes alkalmazása naponta kétszer 200 mg vorikonazollal, Vorikonazol C _{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC _τ ↑ 39%	A vorikonazol és fenitoin együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot. A fenitoin és vorikonazol együttes alkalmazásakor a fenitoin plazmaszintjének gondos ellenőrzése javasolt. A fenitoin alkalmazható a vorikonazollal egyidejűleg, ha a vorikonazol fenntartó dózisát intravénásan naponta kétszeri 5 mg/ttkg-ra, vagy <i>per os</i> naponta kétszer 200 mg-ról 400 mg-ra (40 kg alatti betegek esetében naponta <i>per os</i> kétszer 100 mg-ról kétszer 200 mg-ra) emelik (lásd 4.2 pont).
Letermovir [CYP2C9- és CYP2C19-induktor]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51%	Ha a vorikonazol és a letermovir együttes alkalmazása nem kerülhető el, monitorozni kell a vorikonazol hatásosságának csökkenését.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Flukloxacillin [CYP450-induktor]	A plazma vorikonazol-koncentrációjának jelentős csökkenéséről számoltak be.	Ha a vorikonazol és a flukloxacillin egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, monitorozni kell a vorikonazol hatásosságának lehetséges csökkenését (például terápiás gyógyszerszint-monitorozással); szükség lehet a vorikonazol dózisának növelésére.
Glaszdegib [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a glazdegib plazmakoncentrációját és fokozza a QTc megnyúlásának kockázatát.	Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, gyakori EKG-monitorozás javasolt (lásd 4.4 pont).
Tirozinkináz-gátlók (többek között, de nem kizárólag: axitinib, bozutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, szunitinib, ibrutinib, ribociklib) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a CYP3A4 által metabolizált tirozinkináz-gátlók plazmakoncentrációját.	Ha nem kerülhető el az együttes alkalmazás, javasolt a tirozinkináz-gátló dózisának csökkentése és szoros klinikai monitorozás (lásd 4.4 pont).
Antikoagulánsok Warfarin (30 mg egyszeri dózis együttadva naponta kétszer 300 mg vorikonazollal) [CYP2C9-szubsztrát] Egyéb orális kumarinszármazékok (többek között, de nem kizárólag: fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9- és CYP3A4-szubsztrátok]	A protrombin idő maximális növekedése megközelítőleg kétszeres volt. Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a kumarinszármazékok plazmakoncentrációját és ezért a protrombin időt is.	A protrombin idő és egyéb megfelelő antikoagulációs tesztek gondos ellenőrzése javasolt, és az antikoagulánsok dózisát az eredményeknek megfelelően módosítani kell.
Ivakaftor [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli az ivakaftor plazmakoncentrációját a mellékhatások fokozott kockázata mellett.	Az együttadás alatt javasolt az ivakaftor dózisának csökkentése.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Benzodiazepinek [CYP3A4-szubsztrátok]		Az együttadás alatt meg kell fontolni a benzodiazepinek dózisának csökkentését.
Midazolám (egyetlen 0,05 mg/ttkg-os iv. adagban)	Egy független, publikált vizsgálatban, Midazolám AUC _{0-∞} ↑ 3,7-szeres	
Midazolám (egyetlen 7,5 mg-os <i>per os</i> adagban)	Egy független, publikált vizsgálatban, Midazolám C _{max} ↑ 3,8-szeres Midazolám AUC _{0-∞} ↑ 10,3-szeres	
Egyéb benzodiazepinek (többek között, de nem kizárólag: triazolám, alprazolám)	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a CYP3A4 által metabolizált egyéb benzodiazepinek plazmaszintjét, ami a szedatív hatás megnyúlásához vezethet.	

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Immunszuppresszánsok [CYP3A4-szubsztrátok] Szirolimusz (2 mg egyszeri dózis) Everolimusz [P-gp-szubsztrát is] Ciklosporin (stabil állapotú vesetranszplantált betegeknel tartós ciklosporin-kezelésben) Takrolimusz (0,1 mg/ttkg egyszeri dózis)	Egy független, publikált tanulmányban, Szirolimusz C_{max} ↑ 6,6-szeres Szirolimusz $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-szeres Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli az everolimusz plazmakoncentrációját. Ciklosporin C_{max} ↑ 13% Ciklosporin AUC_t ↑ 70% Takrolimusz C_{max} ↑ 117% Takrolimusz AUC_t ↑ 221%	A vorikonazol és szirolimusz együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Vorikonazol és everolimusz együttes alkalmazása nem javasolt, mert a vorikonazol várhatóan jelentősen megnöveli az everolimusz koncentrációját (lásd 4.4 pont). A vorikonazol-kezelés kezdetekor ciklosporint kapó betegeknel a ciklosporin dózis felére csökkentése és a ciklosporin-szint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett ciklosporin-szintet nephrotoxicitással hozták kapcsolatba. <u>A vorikonazol-kezelés befejezésekor a ciklosporin-szintet gondosan ellenőrizni, és a dózist szükség szerint emelni kell.</u> A vorikonazol-kezelés kezdetekor takrolimuszt kapó betegeknel a takrolimusz dózis harmadára való csökkentése és a takrolimusz-szint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett takrolimusz-szintet nephrotoxicitással hozták kapcsolatba. <u>A vorikonazol-kezelés befejezésekor a takrolimusz-szintet gondosan ellenőrizni kell, és a dózist szükség szerint emelni kell.</u>
Hosszú hatású opioidok [CYP3A4-szubsztrátok] Oxikodon (10 mg egyszeri dózis)	Egy független, publikált tanulmányban, Oxikodon C_{max} ↑ 1,7-szeres Oxikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-szeres	Az oxikodon és a CYP3A4 által metabolizált hosszú hatású opioidok (pl. hidrokodon) dózisának csökkentése válhat szükségessé. Az opioidokhoz társuló mellékhatások gyakori ellenőrzése javasolt.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Metadon (naponta egyszer 32-100 mg) [CYP3A4-szubsztrát]	R-metadon (aktív) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktív) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	A metadonnal összefüggő mellékhatások és toxicitás, – beleértve a QTc-szakasz megnyúlását – folyamatos monitorozása ajánlott az együttadás során. A metadon dózisának csökkentése szükséges lehet.
Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAIDs) [CYP2C9-szubsztrátok] Ibuprofen (400 mg egyszeri adag) Diklofenák (50 mg egyszeri adag)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenák C_{max} ↑ 114% Diklofenák $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Az NSAID-okhoz társuló mellékhatások és toxicitás gyakori ellenőrzése javasolt. Az NSAID-ok dózisának csökkentése szükséges lehet.
Omeprazol (40 mg naponta egyszer)* [CYP2C19- inhibitor; CYP2C19- és CYP3A4- szubsztrát]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazol C_{max} ↑ 15% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41% A vorikonazol egyéb CYP2C19- szubsztrát protonpumpa gátlók metabolizmusát is gátolhatja és ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját is megnövelheti.	A vorikonazol dózis módosítására nincs szükség. A vorikonazol-kezelés kezdeten a 40 mg és afeletti dózisban már omeprazolt kapó betegeknél az omeprazol dózisát a felére kell csökkenteni.
Orális fogamzásgátlók* [CYP3A4-szubsztrát; CYP2C19-inhibitor] 1 mg noretiszteron és 0,035 mg etinilösztadiol naponta egyszer)	Etinilösztadiol C_{max} ↑ 36% Etinilösztadiol UC_{τ} ↑ 61% Noretiszteron C_{max} ↑ 15% Noretiszteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Az orális fogamzásgátlókkal összefüggő mellékhatások gyakori ellenőrzése javasolt.
Rövid hatású opioidok [CYP3A4-szubsztrátok] Alfentanil (20 µg/ttkg egyszeri adag, egyidejűleg alkalmazott naloxonnal) Fentanil (5 µg/ttkg egyszeri adag)	Egy független, publikált tanulmányban, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-szoros Egy független, publikált tanulmányban, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-szeres	A vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén az alfentanil, fentanil, valamint az alfentanilhoz hasonló szerkezetű és CYP3A4 által metabolizált rövid hatású opioidok (pl. szufentanil) dózisának csökkentését fontolóra kell venni. A légzésdepresszió és egyéb, az opioidokhoz társuló mellékhatások hosszabb ideig tartó és gyakori ellenőrzése javasolt.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Sztatinok (pl. lovasztatin) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a CYP3A4 által metabolizált sztatinok plazmaszintjét, ami rhabdomyolysishez vezethet.	Ha a vorikonazol és a CYP3A4 által metabolizált sztatinok együttes alkalmazása nem kerülhető el, meg kell fontolni a sztatin dózisának csökkentését.
Szulfonilurea-származékok (többek között, de nem kizárólag: tolbutamid, glipizid és gliburid) [CYP2C9-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a szulfonilurea-származékok plazmaszintjét és ezért hypoglykaemiát okozhat.	Az együttladás alatt a vércukorszint gondos ellenőrzése javasolt. Az együttladás alatt meg kell fontolni a szulfonilurea-származékok dózisának csökkentését.
Vinka alkaloidok (többek között, de nem kizárólag: vinkrisztin és vinblasztin) [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a vinka alkaloidok plazmaszintjét és neurotoxicitáshoz vezethet.	Az együttladás alatt meg kell fontolni a vinka alkaloidok dózisának csökkentését.
Egyéb HIV-proteáz-gátlók (többek között, de nem kizárólag: szakvinavir, amprenavir és nelfinavir)* [CYP3A4-szubsztrátok és inhibitorok]	Klinikai vizsgálatokat nem végeztek. <i>In vitro</i> vizsgálatok mutatják, hogy a vorikonazol gátolhatja a HIV-proteáz-gátlók metabolizációját és azt, hogy a vorikonazol metabolizációját gátolhatja a HIV-proteáz-gátlók.	Együttladásakor az esetleges gyógyszer-toxicitás megjelenése, illetve a hatás elmaradása miatt gondosan ellenőrizni kell és szükséges lehet a dózis módosítása.
Egyéb nem nukleozid típusú reverztranszkriptáz-gátlók (NNRTI) (többek között, de nem kizárólag: delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-szubsztrátok, -inhibitorok vagy CYP450-induktorok]	Klinikai vizsgálatokat nem végeztek. <i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a NNRTI-k gátolhatja a vorikonazol metabolizációját és a vorikonazol gátolhatja az NNRTI-k metabolizációját. Az efavirenz vorikonazolra gyakorolt hatása alapján az NNRTI-k indukálhatja a vorikonazol metabolizációját.	A vorikonazol és az NNRTI-k együttladásakor a betegeket az esetleges gyógyszer-toxicitás megjelenése, illetve a hatás elmaradása miatt gondosan ellenőrizni kell, és a dózis módosítása lehet szükséges.
Tretinoin [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a tretinoin koncentrációját és fokozhatja a mellékhatások kockázatát (pseudotumor cerebri, hypercalcaemia).	A vorikonazol-kezelés alatt és annak abbahagyása után is javasolt a tretinoin dózisának módosítása.
Cimetidin (400 mg naponta kétszer) [nem specifikus CYP450-inhibitor és emeli a gyomor pH-t]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Dózismódosításra nincs szükség.
Digoxin (0.25 mg naponta egyszer) [P-gp-szubsztrát]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Indinavir (800 mg naponta háromszor) [CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.

Gyógyszer [Kölcsönhatási mechanizmus]	Kölcsönhatás Geometriai átlagarányok (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra
Makrolid antibiotikumok Eritromicin (1 g naponta kétszer) [CYP3A4-inhibitor] Azitromicin (500 mg naponta egyszer)	Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔ Vorikonazolnak sem az eritromicinre, sem az azitromicinre gyakorolt hatása nem ismert.	Dózismódosításra nincs szükség.
Mikofenolsav (1 g egyszeri dózis) [UDP-glükuronil-transzferáz-szubsztrát]	Mikofenolsav C_{max} ↔ Mikofenolsav AUC_t ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Kortikoszteroidok Prednizolon (60 mg egyszeri dózis) [CYP3A4-szubsztrát]	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Dózismódosításra nincs szükség. A hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budezonidot és intranasalis kortikoszteroidokat) kezelésben részesülő betegeket gondosan monitorozni kell mellékvesekéreg-károsodás tekintetében mind a kezelés alatt, mind a vorikonazol-kezelés leállításakor (lásd 4.4 pont).
Ranitidine (150 mg naponta kétszer) [növeli a gyomor pH-t]	Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a VFEND terhes nőknél való alkalmazására vonatkozóan.

Állatokon végzett kísérletek reprodukzív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A lehetséges kockázat emberekre nézve nem ismert.

A VFEND-et nem szabad alkalmazni a terhesség alatt, kivéve, ha az anyai előny egyértelműen felülmúlja az esetleges magzati kockázatot.

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korú nőknek a kezelés alatt mindig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Szoptatás

A vorikonazol kiválasztódását az anyatejbe nem vizsgálták. A VFEND kezelés megkezdésekor a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Egy állatokon végzett kísérletben sem a hím, sem a nőstény patkányokon nem mutatták ki a termékenység károsodását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VFEND közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Átmeneti és reverzibilis látászavarokat okozhat, beleértve a homályos látást, a megváltozott/fokozott vizuális érzékelést és/vagy fotofóbiát. Ezen tünetek jelentkezésekor a betegnek kerülnie kell a potenciálisan veszélyes feladatok végzését, mint például a vezetés vagy a gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Biztonsági profil összefoglalása

A vorikonazol felnőttekre vonatkozó biztonsági jellemzőit több mint 2000 személyt (ezek közül 1603 felnőtt beteg terápiás klinikai vizsgálatokban vett részt), valamint további 270, profilaktikus klinikai vizsgálatban részt vevő felnőttet tartalmazó integrált biztonságossági adatbázisra alapozzuk. Ez heterogén populáció, melyben malignus hematológiai betegségben szenvedők, oesophagealis candidiasisban és refrakter gombás fertőzésekben szenvedő HIV fertőzöttek, nem neutropéniás candidaemias, illetve aspergillosis betegek valamint egészséges önkéntesek is találhatók.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a látáskárosodás, láz, bőrkiütés, hányás, émelygés, hasmenés, fejfájás, perifériás ödéma, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, légzési distress és hasi fájdalom voltak.

Ezek a mellékhatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Nem mutatkozott klinikailag jelentős különbség, ha a vizsgálat biztonságossági adatait kor, rassz vagy nem szerint elemezték.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Mivel a vizsgálatok többsége nyílt jellegű volt, az alábbi táblázat szervrendszerenként csoportosítva tartalmaz minden okozati viszonyban lévő mellékhatást és azok gyakorisági kategóriáit 1873 felnőtt összevont terápiás (1603) és profilaktikus (270) vizsgálatok adatai alapján.

A gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerültek megadásra:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vorikonazollal kezelt egyéneknél jelentett mellékhatások:

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 - < 1/1000	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		sinusitis	pseudomembranosus colitis		
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		laphámsejtes carcinoma (beleértve az <i>in situ</i> cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is)*,**			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		agranulocytosis ¹ , pancytopenia, thrombocytopenia ² , leukopenia, anaemia	csontvelő elégtelenség, lymphadenopathia, eosinophilia	disseminált intravascularis coagulatio	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenység	anaphylactoid reakció	
Endokrin betegségek és tünetek			mellékvesekéreg-elégtelenség, hypothyreosis	hyperthyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	peripheriás oedema	hypoglykaemia, hypokalaemia, hyponatraemia			
Pszichiátriai kórképek		depresszió, hallucináció, szorongás, insomnia, agitáció, zavart állapot			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	convulsio, ájulás, tremor, fokozott izomtónus ³ , paraesthesia, somnolentia, szédülés	agyoedema, encephalopathia ⁴ , extrapyramidalis zavar ⁵ , perifériás neuropathia, ataxia, hypaesthesia, érzékszavar	hepaticus encephalopathia, Guillain–Barre szindróma, nystagmus	

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000$ - $< 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	látáskárosodás ⁶	retinalis vérzés	látóideg rendellenesség ⁷ , papillaoedema ⁸ , oculogyriás krízis, diplopia, scleritis, blepharitis	opticus atrophia, cornea homály	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			halláscsökkenés, vertigo, tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		supraventricularis arrhythmia, tachycardia, bradycardia	kamrafibrilláció, kamrai extrasystolék, kamrai tachycardia, elektrokardiogramon QT megnyúlás, supraventricularis tachycardia	torsades de pointes, teljes atrioventricularis blokk, szárblokk, nodalis ritmus	
Érbetegségek és tünetek		hypotonia, phlebitis	thrombophlebitis, lymphangitis		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	respiratorikus distressz ⁹	akut légzési distressz szindróma, tüdőoedema			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányás, hasi fájdalom, émelygés	ajakgyulladás, dyspepsia, székrekedés, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, nyelvduzzanat, duodenitis, gastroenteritis, glossitis		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	icterus, cholestaticus icterus, hepatitis ¹⁰	májelégtelenség, hepatomegalia, cholecystitis, cholelithiasis		

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 - < 1/1000	Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkíütés	exfoliatív dermatitis, alopecia, maculopapularis bőrkíütés, pruritus, erythema, fototoxicitás**	Stevens–Johnson-szindróma ⁸ , purpura, urticaria, allergiás dermatitis, papuláris bőrkíütés, macularis bőrkíütés, ekcéma	toxicus epidermalis necrolysis ⁸ , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ⁸ , angioedema, keratosis actinica*, pseudoporphyria, erythema multiforme, psoriasis, gyógyszerkíütés	cutan lupus erythematosus*, szeplők*, anyajegy*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		hátfájdalom	arthritis, periostitis*,**		*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		akut veseelégtelenség, haematuria	renalis tubularis necrosis, proteinuria, nephritis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz	mellkasi fájdalom, arcoedema ¹¹ , asthenia, hidegrázás	reakció az infúzió helyén, influenzaszerű betegség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett kreatininszint a vérben	a vér karbamidszintjének emelkedése, a vér koleszterinszintjének emelkedése		

*A forgalomba hozatalt követően azonosított gyógyszer okozta mellékhatás

**A gyakorisági kategória egy megfigyeléses vizsgálaton alapul, amelyben másodlagos adatforrásokból származó, valós körülmények között keletkezett adatokat használtak fel Svédországban

¹ Beleértve: lázas neutropenia és neutropenia is.

² Beleértve: immun thrombocytopeniás purpura is.

³ Beleértve: tarkómerevség és a tetania is.

⁴ Beleértve: hypoxiás-ischaemiás encephalopathia és a metabolikus encephalopathia is.

⁵ Beleértve: akathisia és parkinsonismus is.

⁶ Lásd a „Látáskárosodás” című bekezdést a 4.8 pontban.

⁷ A forgalomba hozatal után beszámoltak hosszan tartó opticus neuritisről. Lásd 4.4 pont.

⁸ Lásd 4.4 pont.

⁹ Beleértve: nehézlégzés és terheléses nehézlégzés is.

¹⁰ Beleértve: gyógyszer által okozott májkárosodás, toxikus hepatitis, hepatocellularis károsodás és hepatotoxicitás is.

¹¹ Beleértve: periorbitalis oedema, ajak oedema és szájoedema is.

Egyes mellékhatások leírása

Megváltozott érzékelés

A por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformával végzett három bioekvivalencia-vizsgálat kombinált adatai alapján a kezeléssel összefüggő érzékelési zavart 12 alanyál (14%) írtak le.

Látáskárosodások

Klinikai vizsgálatokban a vorikonazollal kapcsolatban gyakoriak voltak a látáskárosodások (beleértve: homályos látás, fénykerülés, chloropsia, chromatopsia, színvaktság, cyanopsia, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, hemeralopia, oscillopsia, photopsia, scotoma scintillans, csökkent látásélesség, látási fényesség, látótér defectus, üvegtesti homályok és xanthopsia). Ezek a látáskárosodások átmenetiek és teljes mértékben visszafordíthatók voltak, többségükben 60 percen belül spontán megszűntek, továbbá klinikailag szignifikáns, hosszútávú, a látásra gyakorolt hatások nem voltak megfigyelhetők. Bizonyított, hogy a vorikonazol dózisok ismétlésével ez a hatás gyengül. A látáskárosodások általában enyhék voltak, ritkán vezettek a kezelés megszakításához, hosszútávú következménnyel pedig nem jártak. A látáskárosodások a nagyobb plazmakoncentrációval és/vagy dózissal hozhatók kapcsolatba.

A hatásmechanizmus ismeretlen, támadáspontja azonban valószínűleg a retinán belül van. Egészséges önkénteseken vizsgálva a vorikonazolnak a retina működésére kifejtett hatását, a vorikonazol csökkentette az elektroretinogram (ERG) hullám amplitudóját. Az ERG az elektromos impulzusokat méri a retinában. Az ERG változások a 29 napos kezelés során nem fokozódtak tovább, és a vorikonazol kezelés befejezésével teljes mértékben visszaállt az eredeti állapot.

A forgalomba hozatalt követően jelentések érkeztek hosszan tartó vizuális nemkívánatos eseményekről (lásd 4.4 pont).

Dermatológiai reakciók

A klinikai vizsgálatok során a dermatológiai reakciók nagyon gyakoriak voltak a vorikonazollal kezelt betegek körében, de ezek a betegek valamilyen súlyos alapteregségben szenvedtek, és több különböző gyógyszert szedtek egyszerre. A bőrkiütések többsége enyhe-közepesen súlyos volt. A VFEND-kezelés alatt a betegeknél súlyos bőrreakciók (SCAR) alakultak ki, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) (nem gyakori), a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) (ritka), az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) (ritka) és az erythema multiformét (ritka) is (lásd 4.4 pont).

Ha a betegen bőrkiütések jelennek meg, szoros monitorozásra van szükség, és ha a laesiók progrediálnak, le kell állítani a VFEND adását. Fényérzékenységi reakciókat – például szeplők, lentigo és keratosis actinica – jelentettek, különösen hosszantartó kezelés esetén (lásd 4.4 pont).

A bőr laphámsejtes carcinomájáról (beleértve az *in situ* cutan SCC-t vagy Bowen-kórt is) számoltak be olyan betegeknél, akik hosszantartó VFEND-kezelésben részesültek; ennek mechanizmusát még nem határozták meg (lásd 4.4 pont).

Májfunkciós tesztek

A vorikonazol klinikai vizsgálatai során a normálérték felső határát több, mint 3-szorosan meghaladó (nemkívánatos eseményt nem feltétlenül okozó) transzamináz-emelkedések összes előfordulása a vorikonazol kapott felnőttek körében 18,0% (319/1768), a gyermekek körében 25,8% (73/283) volt, a terápiás és profilaktikus alkalmazások adatainak összesítése szerint. A májfunkciós értékek rendellenességei a magasabb plazmakoncentrációval és/vagy dózissal hozhatóak kapcsolatba. A

rendellenes májfunkciós értékek az esetek túlnyomó részében normalizálódtak a kezelés során dózismódosítás nélkül vagy dózismódosítást, illetve a kezelés megszakítását követően.

A vorikonazolt egyéb súlyos alapbetegségben szenvedő betegeknél kapcsolatba hozták súlyos májtoxicitás kialakulásával. Ezek között előfordult icterus, hepatitis és halált okozó májelégtelenség is (lásd 4.4 pont).

Profilaxis

Egy nyílt elrendezésű, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, amelyben felnőtt és serdülőkorú, korábbi igazolt vagy valószínűsíthető IFI (invazív gombás fertőzés) nélküli, allogén HSCT-recipienssek elsődleges profilaxisaként alkalmazott vorikonazolt és itrakonazolt hasonlították össze, a betegek 39,3%-nál jelentették a vorikonazol nemkívánatos események miatti végleges leállítását az itrakonazol kar betegeinek 39,6%-val szemben. A kezelés során kialakult hepatikus nemkívánatos események miatt a vizsgálati gyógyszer végleges leállítására került sor a vorikonazollal kezelt betegek közül 50 (21,4%) és az itrakonazollal kezelt betegek közül 18 betegnél (7,1%).

Gyermekek és serdülők

A vorikonazol biztonságosságát 288, 2 és betöltött 12. év közötti (169), illetve 12 és betöltött 18. év közötti (119) korú gyermek és serdülő bevonásával vizsgálták, akik profilaktikus céllal (183), illetve terápiás céllal (105) kaptak vorikonazolt klinikai vizsgálatokban. A vorikonazol biztonságosságát további 158, 2 és betöltött 12. év közötti korú gyermek részvételével vizsgálták méltányossági alapon kiterjesztett használati programok keretében. Összességében, a vorikonazol biztonságossági profilja a gyermekek és serdülők körében a felnőttekéhez volt hasonló. Azonban a felnőttekkel összehasonlítva, a gyermek betegeknél a klinikai vizsgálatokban egy, tendencia a nemkívánatos eseményként jelentett májenzim-emelkedés nagyobb gyakoriságára irányuló tendencia volt megfigyelhető (a transzamináz-emelkedés gyermekeknél és serdülőknél 14,2%-ban, míg felnőtteknél 5,3%-ban fordult elő). A forgalomba hozatalt követő adatok alapján a bőrreakciók (különösen az erythema) előfordulása gyakoribb lehet a gyermekek és serdülők körében, mint a felnőtteknél.

Egy méltányossági alapon kiterjesztett használati program keretében, ahol 22, 2 évnél fiatalabb beteg kapott vorikonazolt, az alábbi mellékhatásokat (nem zárható ki az összefüggés a vorikonazollal) jelentették: fényérzékenységi reakció (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), emelkedett bilirubínérték (1), májenzimek emelkedése (1), kiütés (1) és papillaoedema (1).

A forgalomba hozatalt követően vannak pancreatitistről szóló beszámolók gyermekkorú betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során három esetben fordult elő véletlen túlادagolás. Mindegyik gyermekeknél történt, akik a vorikonazol ajánlott intravénás dózisának legfeljebb ötszörösét kapták. Mellékhatásként egy esetben 10 percig tartó fotofóbiát jelentettek.

A vorikonazolnak nincs ismert antidotuma.

Hemodialízis során a vorikonazol clearance-e 121 ml/perc. Túlادagolás esetén a hemodialízis segítheti a vorikonazol szervezetből való eltávolítását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes gyógyszerek, triazol-származékok, ATC kód: J02A C03

Hatásmechanizmus

A vorikonazol egy triazol típusú gombaellenes szer. A vorikonazol elsődleges hatásmechanizmusa, hogy gátolja a gomba citokróm P450 által mediált 14 alfa-szterol demetilációját, ez utóbbi a gombák ergoszterin bioszintézisének esszenciális lépése.

A 14 alfa-metil-szterol felhalmozódása összefüggésben van a gomba sejtfalában lévő ergoszterol következetes csökkenésével és feltételezhetően ez eredményezi a vorikonazol gombaellenes hatását. A vorikonazol a gombák citokróm P450 enzim rendszerére szelektívebb, mint különböző emlősök citokróm P450 enzim rendszerére.

Farmakokinetikai/Farmakodinámiás összefüggések

Tíz terápiás vizsgálat során az egyének átlagos és maximális plazmakoncentrációjának középértéke 2425 ng/ml (interkvartilis tartomány 1193 és 4380 ng/ml között), illetve 3742 ng/ml (interkvartilis tartomány 2027 és 6302 ng/ml között) volt. Az átlagos, maximális és minimális vorikonazol plazmakoncentráció és a hatásosság között nem találtak szoros összefüggést a terápiás vizsgálatok során és a profilaktikus vizsgálatok során ezt a kapcsolatot nem vizsgálták.

A klinikai vizsgálatok adatainak farmakokinetikai és farmakodinámiái elemzése szoros összefüggést mutatott a vorikonazol plazmakoncentrációja és a májfunkciós vizsgálati értékek eltérései, illetve a látászavarok között. A profilaktikus vizsgálatok során dózismódosítást nem vizsgáltak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

In vitro a vorikonazol széles spektrumú gombaellenes aktivitást mutat. Antifungális hatású a *Candida* fajokra (beleértve a flukonazol rezisztens *C. krusei*-t és a rezisztens *C. glabrata* törzseket, valamint a *C. albicans* törzseket is), és fungicid hatása van az összes vizsgált *Aspergillus* fajra. Továbbá a vorikonazol *in vitro* fungicid hatást mutat az újabban előtérbe kerülő gombás kórokozók ellen, beleértve olyanokat, mint a *Scedosporium* vagy a *Fusarium*, amelyek korlátozottan érzékenyek a meglévő gombaellenes szerekre.

Klinikai hatásosságot (definíció szerint: teljes vagy részleges válasz) mutatott *Aspergillus* fajok, beleértve *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* fajok, beleértve *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* valamint a *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* és a *C. guilliermondii* korlátozott számú esetében; *Scedosporium* fajok, beleértve *S. apiospermum*, *S. prolificans* és *Fusarium* spp. esetében.

Egyéb kezelt gombás fertőzések (gyakran részleges vagy teljes válasszal) között megtalálhatók az alábbiak izolált esetei: *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* fajok beleértve *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* és *Trichosporon* fajok beleértve *T. beigeli* fertőzések is.

In vitro aktivitást tapasztaltak klinikai izolátumok ellen a következő esetekben: *Acremonium* spp., *Alternaria* fajok, *Bipolaris* fajok, *Cladophialophora* fajok és *Histoplasma capsulatum*. A legtöbb törzset a 0,05-2 mikrogramm/ml közti vorikonazol-koncentráció gátolta.

In vitro aktivitás mutatkozott a következő kórokozók ellen, bár klinikai jelentősége nem ismert: *Curvularia* fajok és *Sporothrix* fajok.

Határértékek

A kezelés megkezdése előtt mintát kell venni gombatenyésztésre és egyéb releváns laboratóriumi vizsgálatokat (szerológiai, hisztopatológiai) is el kell végezni a kiváltó kórokozó izolálása és azonosítása céljából. A kezelést a tenyésztés és a laboratóriumi vizsgálatok eredményének ismertetése előtt is el lehet kezdeni, mielőtt ezek az eredmények hozzáférhetők, a fertőzés elleni kezelést ennek megfelelően módosítani kell.

A humán fertőzések kialakulásáért leggyakrabban felelős fajok a *C. albicans*, a *C. parapsilosis*, a *C. tropicalis*, a *C. glabrata* és a *C. krusei*, melyek mindegyiknél a vorikonazol minimális gátló koncentrációja (MIC-értéke) általában kisebb mint 1 mg/l.

Ugyanakkor, a vorikonazol *Candida* fajokkal szembeni *in vitro* aktivitása nem egységes. Specifikusan a *C. glabrata* esetén, a vorikonazolnak a flukonazol-rezisztens izolátumoknál mért MIC-értékei magasabbak voltak, mint a flukonazolra érzékeny izolátumoknál. Ezért a *Candida* faj-szintű meghatározását mindenképpen meg kell próbálni. Amennyiben antifungális szerekre való érzékenységi vizsgálat elvégzése lehetséges, a mért MIC-értékek interpretálása történhet az European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) által meghatározott határérték-kritériumok alapján.

EUCAST határértékek

Candida és Aspergillus fajok	Minimális Gátló Koncentráció (Minimal Inhibitory Concentration – MIC) (mg/l)	
	≤É (Érzékeny)	>R (Rezisztens)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
<i>Candida krusei</i>	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
Fajtól független határértékek <i>Candida</i> esetében ³	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Nincs elég bizonyíték ⁵	Nincs elég bizonyíték ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Nincs elég bizonyíték ⁵	Nincs elég bizonyíték ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Nincs elég bizonyíték ⁵	Nincs elég bizonyíték ⁵
Fajtól független határértékek ⁶	Nincs elég bizonyíték	Nincs elég bizonyíték

¹ Az érzékeny/mérsékelten érzékeny határértékek feletti MIC-értékkel rendelkező törzsek előfordulása ritka, illetve eddig nem számoltak be róluk. Minden ilyen izolátum azonosítását, illetve az ezekkel végzett antifungális érzékenységi vizsgálatokat meg kell ismételni, és az eredmény megerősítését követően referencia laboratóriumba kell küldeni. Amíg nincs bizonyíték a jelenlegi rezisztencia-határérték feletti MIC-értékkel rendelkező izolátumok klinikai válaszára vonatkozóan, addig rezisztensnek kell tekinteni ezeket. Az alább felsorolt fajok által okozott fertőzések során a klinikai válasz 76%-os volt, amikor a MIC-értékek az epidemiológiai határértékeknél alacsonyabbak vagy azokkal egyenlők voltak. Így tehát a *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* és a *C. tropicalis* vad típusú populációi érzékenyek tekintendők.

² Ezen fajok esetén az epidemiológiai határértékek (ECOFF-epidemiological cut-off values) általában magasabbak, mint a *C. albicans* esetében.

³ A fajtól független határértékeket főként a farmakokinetikai/farmakodinámiai adatok alapján határozták meg, és függetlenek a specifikus *Candida* fajok MIC-érték-eloszlásától. Csak azon organizmusok esetében használatosak, amelyeknél nem állnak rendelkezésre specifikus határértékek.

⁴ Az ATU-érték (Area of technical uncertainty) 2. Rezisztensként jelentendő a következő megjegyzéssel kiegészítve: „Egyes klinikai esetekben (non-invazív fertőzések formái) alkalmazható a vorikonazol, amennyiben az expozíció időtartama elegendő.”

⁵ Ezekben a fajokban az ECOFF-értékek általában kétszeres hígításúak az *A. fumigatus* értékeihez

képest.

⁶ A fajtól független határértékek nem kerültek meghatározásra.

Klinikai tapasztalat

A sikeres kezelést ebben a fejezetben teljes vagy részleges válaszként határozzuk meg.

Aspergillus fertőzések – hatásosság aspergillosisban szenvedő, rossz prognózisú betegeknél

A vorikonazol *in vitro* fungicid hatással bír az *Aspergillus* fajok ellen. Az akut invazív aspergillosis elsődleges kezelése során a vorikonazol hatásosságát és túlélési előnyét a hagyományos amfotericin B-hez képest egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus vizsgálatban bizonyították, amelyben 277 immunhiányos beteget kezeltek 12 héten át. Az első 24 órában 12 óránként intravénásan adott 6 mg/ttkg-os telítő dózist követően 12 óránként 4 mg/ttkg-os fenntartó dózisban alkalmazták a vorikonazolt legalább 7 napon keresztül. Ezután lehetett átállni a 12 óránként 200 mg *per os* gyógyszerformával történő kezelésre. Az intravénás kezelés átlagos hossza 10 nap volt (2-85 napos tartományban). Az intravénás vorikonazol-kezelést követően a *per os* alkalmazott terápia átlagos hossza 76 nap volt (2-232 napos tartományban).

Kielégítő általános választ (a fertőzésnek tulajdonítható tünetek, a radiológiai/bronchoszkopos elváltozások teljes vagy részleges javulását) tapasztaltak a vorikonazollal kezelt betegek 53%-ánál, szemben az összehasonlító gyógyszerrel kezelt betegek 31%-ával. A vorikonazol 84 napos túlélési rátája statisztikailag szignifikánsan jobb volt, mint az összehasonlító gyógyszer esetében, valamint klinikailag és statisztikailag szignifikáns előny mutatkozott mind a túlélés, mind pedig a toxicitás miatti megszakításig eltelt idő szempontjából a vorikonazol javára.

Ez a vizsgálat megerősítette egy korábbi prospektív vizsgálat eredményeit, amelyben pozitív eredmény mutatkozott rossz prognózisú betegeknél, beleértve a graft versus host betegséget és különösképpen az agyi infekciókat (amelyek rendszerint majdnem 100%-os mortalitással járnak).

A vizsgálatokban kezeltek agyi, sinus, tüdő és disszeminált aspergillosist csontvelő- és szervátültetetéses, rosszindulatú hematológiai betegségekben, daganatos betegségben és AIDS-ben szenvedő betegeket is.

Candidaemia nem neutropéniás betegeknél

Egy nyílt elrendezésű, összehasonlító vizsgálat mutatta ki a vorikonazol és amfotericin B-t követő flukonazol séma hatásosságát candidaemia elsődleges kezelésében. 370 nem neutropéniás igazoltan candidaemiás beteget (12 év felettiek) vontak be a vizsgálatba, közülük 248-at vorikonazollal kezeltek. A vorikonazol csoportból kilenc alanynak, az amfotericin B-t követő flukonazol csoportból 5 alanynak mikológiaiilag igazolt mély szöveti fertőzése is volt. A veseelégtelenségben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A közepes kezelési időtartam mindkét karon 15 nap volt. Az elsődleges elemzésben a gyógyszert nem ismerő Adatellenőrzési Bizottság (Data Review Committee, DRC) értékelte a sikeres választ, melyet a kezelés befejezése után (End of Therapy – EOT) 12 héttel a fertőzés valamennyi klinikai jelének és tünetének megszűnésével/javulásával és a *Candida* vérből, illetve a mély szövetekből történő eradikációjával definiáltak. Azon betegeket, akiket a kezelés befejezése után 12 héttel nem értékelték, sikertelen esetnek nyilvánították. Ebben az elemzésben mindkét karon a sikeres válaszok aránya 41% volt.

A másodlagos elemzés alapján, mely a DRC által az utolsó értékelhető időpontban végzett felmérés eredményét használta fel (EOT, illetve az azt követő 2, 6 vagy 12 héttel), a vorikonazol és az amfotericin B-t követő flukonazol séma sikeres válaszána aránya 65%, illetve 71% volt. A vizsgálatok által ezen időpontokban meghatározott sikeres kimenetel az alábbi táblázatban látható.

<i>Időpont</i>	<i>Vorikonazol (N=248)</i>	<i>Amfotericin B → flukonazol (N=122)</i>
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 héttel a kezelés befejezése után	125 (50%)	62 (51%)
6 héttel a kezelés befejezése után	104 (42%)	55 (45%)
12 héttel a kezelés befejezése után	104 (42%)	51 (42%)

Súlyos, refrakter *Candida* fertőzések

A vizsgálat 55 súlyos, refrakter, szisztémás *Candida* fertőzésben (beleértve a candidaemiát, a disszeminált, vagy más invazív candidiasist) szenvedő beteget foglalt magában, akiknél a korábbi gombaellenes kezelés, főképpen flukonazzal, eredménytelennek bizonyult. A kezelésre adott válasz 24 beteg esetében volt sikeres (15 teljes, 9 részleges válasz). A flukonazol-rezisztens nem *albicans* fajok esetén a sikeres válaszok a következők voltak: 3/3 *C. krusei* (teljes válasz) és 6/8 *C. glabrata* (5 teljes, 1 részleges) fertőzés esetén. A klinikai eredményeket a csekélyszámú érzékenységi adat is megerősítette.

Scedosporium és *Fusarium* fertőzések

A vorikonazol hatékonynak bizonyult a következő ritka kórokozó gombák ellen:

Scedosporium fajok: 28 *S. apiospermum* által fertőzött beteg közül 16 esetben (6 teljes, 10 részleges válasz) volt sikeres a vorikonazol-kezelés, 7 *S. prolificans* fertőzöttből pedig 2 esetben (mindkettő részleges válasz). Továbbá 3 beteg közül, akiknek a fertőzését egynél több organizmus okozta, beleértve *Scedosporium* fajokat, egy esetben tapasztaltak sikert.

Fusarium fajok: 17 betegből hetet (3 teljes, 4 részleges válasz) kezelték sikeresen vorikonazzal. Ebből a 7 betegből háromnak szem, egynek sinus, háromnak pedig szisztémás fertőzése volt. További négy fusariosisban szenvedő betegnek volt számos más organizmus által okozott fertőzése is, közülük 2 esetben volt sikeres a kezelés.

A fent említett ritka fertőzésekben szenvedő, vorikonazzal kezelt betegek többsége nem bírta a korábbi antifungális kezeléseket, vagy azok hatástalannak bizonyultak.

Invazív gombás fertőzések (IFI) elsődleges profilaxisa – Hatásosság olyan HSCT-recipienteknél, akiknél korábban nem állt fenn igazolt vagy valószínűsíthető IFI

Egy nyílt elrendezésű, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban elsődleges profilaxisként alkalmazott vorikonazol és itrakonazol hasonlítottak össze felnőtt és serdülőkorú, korábbi igazolt vagy valószínűsíthető IFI (invazív gombás fertőzés) nélküli, allogén HSCT-recipientek esetében. Sikeres kimenetelnek az számított, ha a vizsgálati gyógyszerrel a profilaxist a HSCT-től számított 100 napon keresztül lehetett folytatni (14 napnál hosszabb megszakítás nélkül), valamint a HSCT-től számított 180 napos túlélés igazolt vagy valószínűsíthető IFI nélkül. A módosított beválasztás szerinti (MITT) csoportban 465 allogén HSCT-recipient volt, a betegek 45%-ánál állt fenn AML. Az összes beteg 58%-ánál végeztek myeloablatív kondicionáló kezelést. A vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxist a HSCT után azonnal megkezdtek: 224 beteg vorikonazol, 241 beteg pedig itrakonazol kapott. A vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxis időtartamának mediánértéke 96 nap volt a vorikonazol, és 68 nap az itrakonazol esetében, a MITT csoportban.

Az alábbi táblázat bemutatja a sikerességi arányokat és egyéb másodlagos végpontokat:

Vizsgálati végpont	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidenciaintervallum (CI)	P-érték
Sikeres kimenetel a 180. napon*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Sikeres kimenetel a 100. napon	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Legalább 100 napig végzett profilaxis a vizsgálati gyógyszerrel	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Túlélés a 180. napig	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a 180. napig	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a 100. napig	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Igazolt vagy valószínűsíthető IFI alakult ki a vizsgálati gyógyszer alkalmazása alatt	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t és a p-értékeket a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Az alábbi két táblázat az áttörési IFI arányát a 180. napig, valamint a 180. napi sikeres kimenetelként definiált elsődleges vizsgálati végpontot mutatja meg, az AML-betegek és a myeloablátív kondicionáló adagolási rendek esetében, ilyen sorrendben:

AML

Vizsgálati végpontok	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidenciaintervallum (CI)
Áttörési IFI – 180. nap	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Sikeres kimenetel a 180. napon*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** 5%-os küszöböt alkalmazva, a non-inferioritás bizonyított

***Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Myeloablátív kondicionáló kezelés

Vizsgálati végpontok	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Az arányok különbsége, valamint 95%-os konfidenciaintervallum (CI)
Áttörési IFI – 180. nap	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **
Sikeres kimenetel a 180. napon*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)***

* A vizsgálat elsődleges végpontja

** 5%-os küszöböt alkalmazva, a non-inferioritás bizonyított

*** Az arányok különbségét, a 95%-os CI-t a randomizálásra vonatkozó korrekció után számították ki

Invazív gombás fertőzések (IFI) másodlagos profilaxisa – Hatásosság olyan HSCT-recipienteknél, akiknél korábban igazolt vagy valószínűsíthető IFI állt fenn

A vorikonazol másodlagos profilaxisként vizsgálták egy nyílt elrendezésű, nem összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, olyan felnőtt, allogén HSCT-recipientekek körében, akiknél korábban igazolt vagy valószínűsíthető IFI állt fenn. Az elsődleges végpont az igazolt vagy valószínűsíthető IFI előfordulásának gyakorisága volt a HSCT-t követő egy év alatt. Az MITT csoportban 40 olyan beteg volt, akiknél korábban fennállt IFI, közülük 31 aspergillosis, 5 candidiasis és 4 egyéb IFI eset volt. Az

MITT csoportban a vizsgálati gyógyszerrel végzett profilaxis időtartamának mediánértéke 95,5 nap volt.

A HSCT utáni első évben a betegek 7,5%-nál (3/40) alakult ki igazolt vagy valószínűsíthető IFI, ebből egy eset candidaemia, egy eset scedosporiosis (mindkét eset korábbi IFI relapszusa volt), egy eset pedig zygomycosis volt. A 180. napon a túlélési arány 80,0% (32/40) volt, 1 év után pedig 70,0% (28/40).

A kezelés időtartama

A klinikai vizsgálatok során 705 beteg részesült 12 hétnél hosszabb vorikonazol-kezelésben, 164 beteg pedig 6 hónapnál tovább kapott vorikonazolt.

Gyermekek és serdülők

Vorikonazollal kezeltek 53, 2 és betöltött 18. év közötti beteget két prospektív, nyílt elrendezésű, nem összehasonlító, multicentrikus klinikai vizsgálatban. Az egyik vizsgálatba 31 olyan beteget vontak be, akik lehetséges, igazolt vagy valószínűsíthető invazív aspergillosisban (IA) szenvedtek, közülük 14 betegnél állt fenn igazolt vagy valószínűsíthető IA, és őket belevették az MITT hatásossági elemzésekbe. A másik vizsgálatba 22 olyan beteget vontak be, akiknél invazív candidiasis állt fenn (beleértve a candidaemiát (ICC) és az oesophagealis candidiasist (EC) is), és akiknél elsődleges vagy mentőterápiára volt szükség; közülük 17 beteget vettek bele az MITT hatásossági elemzésekbe. Az IA-betegeknél a globális válasz teljes aránya 6 hét után 64,3% (9/14) volt, a globális válasz aránya 40% volt (2/5) a 2 és betöltött 12. év közötti betegeknél, és 77,8% volt (7/9) a 12 és betöltött 18. év közötti betegeknél. ICC-betegeknél a globális válasz aránya a kezelés végén 85,7% volt (6/7), az EC-betegeknél pedig a globális válasz aránya a kezelés végén 70% volt (7/10). A teljes válaszarány (ICC és EC kombinálva) 88,9% volt (8/9) a 2 és betöltött 12. év közötti betegeknél, és 62,5% volt (5/8) a 12 és betöltött 18. év közötti betegeknél.

A QTc-szakasz klinikai vizsgálatai

Egy placebo kontrolllos, randomizált, egyszeri dózisú keresztezett vizsgálat során egészséges önkénteseken vizsgálták a vorikonazol és ketokonazol három különféle *per os* dózisainak QTc-szakaszra gyakorolt hatását. A placebo-beállított közepes maximális alapértékről történő QTc emelkedés 800, 1200 és 1600 mg vorikonazol esetén 5,1, 4,8 és 8,2 msec, illetve 800 mg ketokonazol esetén 7,0 msec volt. A vizsgált csoportokban egyetlen beteg esetén sem növekedett a QTc értéke ≥ 60 msec-mal az alapérték fölé. Egyetlen beteg sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec-os küszöböt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános farmakokinetikai jellemzők

A vorikonazol farmakokinetikáját egészséges személyek, különleges betegcsoportok és betegek esetében jellemezték. Aspergillosis veszélyének kitett betegeknél (főként nyirok vagy vérképző szervek rosszindulatú daganatos betegségében szenvedők) 14 napon keresztül, naponta kétszer 200 mg, illetve 300 mg *per os* alkalmazás során gyors és megbízható felszívódást, felhalmozódást és nem lineáris farmakokinetikát figyeltek meg, ami megegyezett az egészséges személyeknél tapasztaltakkal.

A vorikonazol farmakokinetikája metabolizmusának telítődése miatt nem lineáris. A dózis növelésével az expozíció arányosnál nagyobb növekedését tapasztalták. Becslések szerint átlagosan a *per os* adag naponta kétszer 200 mg-ról naponta kétszer 300 mg-ra való emelése az expozíció 2,5-szeres emelkedésével jár, (AUC_T). A 200 mg-os *per os* fenntartó dózis (vagy 100 mg a 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében) alkalmazása során elért vorikonazol-expozíció hasonló volt a 3 mg/ttkg dózisú intravénás kezelés esetén elért expozícióhoz. A 300 mg-os *per os* fenntartó dózis (vagy a 150 mg a 40 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében) alkalmazása során elért vorikonazol-expozíció hasonló volt a 4 mg/ttkg intravénás kezelés esetén elért expozícióhoz. Az ajánlott intravénás vagy *per os* telítő dózis alkalmazásával az egyensúlyi állapothoz közeli plazmakoncentráció az alkalmazás első 24 órájában kialakul. A telítő dózis nélkül az alanyok

többségénél a felhalmozódás naponta kétszeri dózis többszöri adása után következik be, és a plazma vorikonazol-koncentráció egyensúlyi állapota 6 nap alatt alakul ki.

Felszívódás

A vorikonazol a *per os* alkalmazást követően gyorsan és szinte teljesen felszívódik, és a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) a beadás után 1-2 óra múlva éri el. A vorikonazol abszolút biohasznosulását 96%-ra becsülik *per os* adagolás után. Bioekvivalencia mutatható ki a 200 mg-os tabletta és a 40 mg/ml-es belsőleges szuszpenzió között, ha azt 200 mg-os dózisban adják. Amennyiben a vorikonazol belsőleges szuszpenzió többszöri dózisait nagy zsírtartalmú ételek fogyasztása mellett alkalmazták, 58%-os, illetve 37%-os C_{max} - és AUC_{τ} -csökkenés volt megfigyelhető. A vorikonazol felszívódását a gyomor pH-jának változása nem befolyásolja.

Eloszlás

A vorikonazol eloszlási térfogatát egyensúlyi állapotban 4,6 l/ttkg-ra becsülik, ami arra utal, hogy a szövetekbe való eloszlás jelentős. A vorikonazol kb. 58%-a kötődik a plazmafehérjékhez. Nem protokoll szerint lefolytatott programban részt vevő nyolc beteg cerebrospinalis folyadékmintáiban minden esetben mérhető vorikonazol-koncentrációt találtak.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a vorikonazolt a máj citokróm P450 izoenzimek, a CYP2C19, CYP2C9 és CYP3A4 bontják le.

A vorikonazol farmakokinetikájában nagy egyéni különbségek vannak.

In vivo vizsgálatok azt mutatták, hogy a CYP2C19 szignifikánsan részt vesz a vorikonazol metabolizmusában. Ez az enzim genetikai polimorfizmust mutat. Például az ázsiai populációk 15-20%-a várhatóan gyenge metabolizáló. Az európaiak és a feketék esetében a gyenge metabolizálás elterjedtsége 3-5%. Európai és japán egészséges személyekben folytatott vizsgálatok azt mutatták, hogy a gyenge metabolizálónál átlagosan négyszer nagyobb a vorikonazol expozíció (AUC_{τ}), mint homozigóta, jól metabolizáló társaiknál. Azokra az alanyokra, akik heterozigóta jól metabolizálók, átlagosan kétszer nagyobb vorikonazol expozíció jellemző, mint a homozigóta jól metabolizáló személyekre.

A vorikonazol elsődleges metabolitja az N-oxid, amely a plazmában keringő radioizotóppal jelölt metabolitok 72%-át adja. Ennek a metabolitnak minimális a gombaellenes hatása, és nem járul hozzá a vorikonazol összhatásosságához.

Elimináció

A vorikonazol a májban történő metabolizmus útján eliminálódik, a dózis kevesebb, mint 2%-a változatlan formában, a vizelettel ürül.

Radioizotóppal jelölt vorikonazol-dózis adása után a radioaktivitás körülbelül 80%-a jelent meg a vizeletben többszörös intravénás alkalmazást követően, többszörös *per os* dózis után pedig 83%. Az összes radioaktivitás túlnyomó része (>94%) mind a *per os*, mind pedig az intravénás alkalmazást követően az első 96 órában ürült ki.

A vorikonazol terminális felezési ideje a dózistól függ és 200 mg (*per os*) dózis esetében körülbelül 6 óra. A nem lineáris farmakokinetika miatt a terminális felezési idő nem alkalmas a vorikonazol felhalmozódásának vagy eliminációjának előrejelzésére.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Nemek szerint

Többszöri *per os* dózissal végzett vizsgálatban egészséges fiatal nők esetében a C_{max} -és AUC_{τ} -értékek 83%-kal, illetve 113%-kal magasabbak voltak, mint egészséges fiatal (18-45 éves) férfiak esetében.

Ugyanebben a vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a $C_{\max}$ és AUC_{τ} tekintetében az egészséges idős férfiak és egészséges idős (≥ 65 éves) nők között.

A klinikai program során a nem alapján dózismódosítás nem történt. A férfi és nő betegeknel tapasztalt biztonsági jellemzők és plazmakoncentrációk hasonlóak voltak. Nemek szerinti dózismódosításra tehát nincs szükség.

Idősek

Többszöri *per os* dózissal végzett vizsgálatban az egészséges idős (≥ 65 éves) férfiaknál a $C_{\max}$ és AUC_{τ} 61%-kal, illetve 86%-kal magasabb volt, mint egészséges fiatal (18-45 éves) férfiaknál. Nem volt szignifikáns különbség a $C_{\max}$ és AUC_{τ} tekintetében az egészséges idős (≥ 65 éves) nők és egészséges fiatal (18-45 éves) nők között.

A terápiás vizsgálatokban életkor alapján nem módosították a dózist. Összefüggést találtak a plazmakoncentráció és az életkor között. A vorikonazol biztonsági profilja fiatal és idős betegek esetében hasonló volt, így az időseknél dózismódosításra nincs szükség (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknek és serdülőknek javasolt dózis 112, 2 és betöltött 12. év közötti immunszuppresszált gyermekkel és 26, 12 és betöltött 17. év közötti immunszuppresszált serdülőkorú beteggel végzett populációs farmakokinetikai analízis adatain alapszik. A naponta kétszer adott 3 mg/ttkg, 4 mg/ttkg, 6 mg/ttkg, 7 mg/ttkg és 8 mg/ttkg többszöri adagolású intravénás dózist, és a naponta kétszer adott 4 mg/ttkg, 6 mg/ttkg és 200 mg többszöri adagolású *per os* (por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerforma alkalmazásával) dózist 3 gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatban értékelték. Egy, serdülőkorúakkal végzett farmakokinetikai vizsgálatban értékelték az első napon kétszer adott intravénás 6 mg/ttkg telítő dózist követően alkalmazott naponta kétszer 4 mg/ttkg-os intravénás dózist, valamint a naponta kétszer 300 mg-os tabletta *per os* dózist. Nagyobb egyének közti variabilitást figyeltek meg a gyermekgyógyászati betegeknél, mint a felnőtteknél.

A gyermekek és serdülők, valamint a felnőttek populációs farmakokinetikai adatainak összehasonlítása azt mutatta, hogy a várt teljes expozíció (AUC_{τ}) a gyermekeknek adott 9 mg/ttkg intravénás telítő dózist követően összehasonlítható volt a 6 mg/ttkg intravénás telítő dózist kapó felnőttekével. A várható teljes expozíció gyermekeknél naponta kétszer 4 mg/ttkg intravénás fenntartó dózis alkalmazását követően összehasonlítható volt a naponta kétszer 3 mg/ttkg intravénás fenntartó dózist kapó felnőttekével, illetve gyermekeknél naponta kétszer 8 mg/ttkg intravénás dózis alkalmazását követően összehasonlítható volt a naponta kétszer 4 mg/ttkg intravénás dózist kapó felnőttekével. A várható teljes expozíció gyermekeknél a naponta kétszer *per os* adott 9 mg/ttkg (legfeljebb 350 mg) fenntartó dózis esetén összehasonlítható volt a naponta kétszer 200 mg *per os* adagot kapó felnőttekével. Egy 8 mg/ttkg intravénás dózis körülbelül kétszer nagyobb vorikonazol-expozíciót eredményez, mint egy *per os* 9 mg/ttkg adag.

A felnőttekénél magasabb gyermekgyógyászati intravénás fenntartó dózisok azt tükrözik, hogy a gyermekgyógyászati betegek eliminációs kapacitása kifejezettebb a nagyobb májtömeg:testtömeg arány miatt. Az orális biohasznosulás ugyanakkor korlátozott mértékű lehet olyan gyermekek esetében, akiknek felszívódási zavaruk vagy a korukhoz képest alacsony testtömegük van. Ezekben az esetekben intravénás vorikonazol adása javasolt.

A legtöbb serdülőkorú betegnél a vorikonazol-expozíció összehasonlítható volt az ugyanolyan adagolási sémát kapó felnőttekével. Ugyanakkor a felnőttekéhez képest alacsonyabb vorikonazol-expozíciót figyeltek meg néhány kis testtömegű, fiatal serdülőnél. Valószínű, hogy ezek a személyek a vorikonazolt inkább a gyermekekhez, és nem a felnőttekhez hasonlóan metabolizálják. A populációs farmakokinetikai adatok analízise alapján az 50 ttkg-nál kisebb testtömegű, 12-14 éves korú serdülőknek a gyermekeknek való adagot kell kapniuk (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Normál veseműködésű, enyhe (kreatinin clearance 41-60 ml/perc) – súlyos (kreatinin clearance < 20 ml/perc) veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében egyszeri *per os* dózissal (200 mg) végzett vizsgálatban a vorikonazol farmakokinetikáját nem befolyásolta szignifikánsan a károsodott veseműködés. A vorikonazol plazmafehérje-kötődése hasonló volt a különböző fokú veseelégtelenségben (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egyszeri *per os* dózist (200 mg) követően az AUC 233%-kal magasabb volt enyhe és közepesen súlyos májcirrózisban (Child–Pugh A és B) szenvedőknél, mint a normál májműködésű alanyok esetében. A vorikonazol fehérjekötődését a májműködés károsodása nem befolyásolta.

Egy többszörös *per os* dózissal végzett vizsgálatban az AUC_τ hasonló volt naponta kétszer 100 mg fenntartó dózist kapó, közepesen súlyos májcirrózisban (Child–Pugh B) szenvedőknél, mint a naponta kétszer 200 mg-ot kapó normál májműködésű alanyok esetében. Súlyos májcirrózisban (Child–Pugh C) szenvedőket illetően nincsenek farmakokinetikai adatok (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vorikonazollal végzett ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok a májat mutatták célszervnek. Hepatotoxicitás olyan plazmakoncentrációk mellett fordult elő, mint amilyen humán terápiás dózisok esetén tapasztalható, hasonlóan más gombaellenes szerekhez. Patkányoknál, egereknél és kutyaénál a vorikonazol minimális mellékvesekéreg-változásokat is előidézett. A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, illetve karcinogénitási – vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A reprodukciós vizsgálatokban a vorikonazol humán terápiás dózisnak megfelelő szisztémás expozíció patkányoknál teratogén hatást mutatott, nyulaknál pedig embriotoxicitást okozott. Patkányok pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatában a humán terápiás adagolásnál kisebb expozíció mellett a vorikonazol a vemhesség és a vajúdás elhúzódását eredményezte, dystoniát okozott következményes anyai mortalitással és csökkentette az utódok perinatalis túlélését. A szülésre kifejtett ezen hatásokat fajspecifikus mechanizmusok közvetíthetik, beleértve az ösztradiol-szint csökkenését, és megfelelnek más azol típusú gombaellenes szereknek tapasztaltaknak. A humán terápiás dózisok mellett elért expozícióhoz hasonló expozíciókban a vorikonazol adása sem hím, sem a nőstény patkányoknál nem okozott termékenység károsodást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
titán-dioxid (E171)
xantán gumi
trinátrium-citrát
vízmentes citromsav
nátrium-benzoát (E211)
természetes narancs aroma

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Az elkészített szuszpenzió felhasználhatósági időtartama 14 nap.

Az elkészített szuszpenzió legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Hűtőszekrényben nem tárolható. Nem fagyasztható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Az elkészített szuszpenzió tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3. pontban.

A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy 100 ml-es nagy sűrűségű polietilén (HDPE) palack (polipropilén gyermekbiztonsági zárral lezárva) 45 g fehér port tartalmaz belsőleges szuszpenzióhoz. Mérőkupak (23 ml-nél fokbeosztással), 5 ml-es szájfecskendő és egy benyomható palack illesztőelem tartozik hozzá.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Elkészítési utasítás:

1. Nyissa ki a palackot, hogy a porhoz hozzáférjen.
2. Adjon hozzá 2 mérőkupaknyi (tehát összesen 46 ml) vizet.
3. A lezárt palackot rázza erősen kb. 1 percig.
4. Vegye le a gyermekbiztos zárat. Nyomja rá a palack illesztőelemét a palack nyakára.
5. Tegye vissza a kupakot.
6. Az elkészített szuszpenzió lejáratí idejét írja rá a palack oldalára (az elkészített szuszpenzió felhasználhatósági ideje 14 nap).

Elkészítés után a szuszpenzió térfogata 75 ml, amiből a felhasználható térfogat 70 ml.

Használati útmutató:

Minden alkalmazás előtt rázza az elkészített szuszpenzió lezárt palackját kb. 10 másodpercig.

Az elkészítés után a VFEND belsőleges szuszpenziót csak a csomagokhoz adott szájfecskendővel lehet felhasználni. További részletes utasítást olvashat a betegtájékoztatóban.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/212/026

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. március 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. február 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Tabletta

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

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

Por oldatos infúzióhoz és por belsőleges szuszpenzióhoz

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**
 - Figyelmeztető betegkártya a fototoxicitásra és a laphámsejtes bőrrákra vonatkozóan:
 - Emlékezteti a beteget a vorikonazol-kezelés során jelentkező fototoxicitás és laphámsejtes bőrrák kockázataira.
 - Emlékezteti a beteget arra, hogy mikor és hogyan kell beszámolnia a fototoxicitás és a bőrrák észlelt jeleiről és tüneteiről.
 - Emlékezteti a beteget arra, hogy milyen lépéseket kell tennie a vorikonazol-kezelés során jelentkező bőrreakciók és laphámsejtes bőrrák kockázatának minimalizálására (közvetlen napfény kerülése, fényvédő készítmények használata, fényvédelmet biztosító ruházat viselése), valamint hogy tájékoztatnia kell orvosát, ha ezekre utaló bőrelváltozásokat észlel magán.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás 50 mg-os filmtablettához – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100-as kiszerezési egységek

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 50 mg filmtabletta
vorikonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vorikonazol tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 filmtabletta
10 filmtabletta
14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

Védőzáras csomagolás.
Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

VFEND 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

<u>Buborécsomagolás 50 mg-os filmtablettához (minden buborécsomagolású dobozhoz)</u>
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 50 mg filmtabletta
vorikonazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a FE jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás 200 mg-os filmtablettához – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100-as kiszerelési egységek

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 200 mg filmtabletta
vorikonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg vorikonazol tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 filmtabletta
10 filmtabletta
14 filmtabletta
20 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
56 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

Védőzáras csomagolás.
Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a doboz bontott!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vfend 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

<u>Buborékfólia 200 mg-os filmtablettához (minden buboréksomagolású dobozhoz)</u>

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 200 mg filmtabletta
vorikonazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a FE jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 200 mg por oldatos infúzióhoz
vorikonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg vorikonazol tartalmaz injekciós üvegenként.
Elkészítés után az oldat 10 mg vorikonazol tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyag: nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Alkalmazás előtt feloldandó és hígítandó.
Intravénás alkalmazásra.
Bolus injekcióként nem használható.

Egyszer használatos injekciós üveg.
Az infúzió maximális beadási sebessége 3 mg/ttkg óránként.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felhasználhatósági időtartam feloldás után: 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva legfeljebb 24 óra.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/212/025

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

VFEND 200 mg por oldatos infúzióhoz
vorikonazol
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt feloldandó és hígítandó – lásd a betegtájékoztatót.
Az infúzió maximális beadási sebessége 3 mg/ttkg óránként.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg (10 mg/ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
vorikonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml elkészített szuszpenzió 40 mg vorikonazolt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt, nátrium-benzoátot (E211) is tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

Minden palack 45 g port tartalmaz. Egy mérő kupak (23 ml kimérésére alkalmas), 5 ml-es szájfecskendő és palack illesztőelem.

5. ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Elkészítés után belsőleges használatra.

Alkalmazás előtt rázza a palackot kb. 10 másodpercig.

A pontos adag kiméréséhez használja a csomagban lévő szájfecskendőt.

Elkészítési utasítás:

Nyissa ki a palackot a por eléréséhez.

Adjon hozzá 46 ml vizet és rázza erősen kb. 1 percig.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A megmaradt szuszpenziót az elkészítés után 14 nappal ki kell dobni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por: elkészítés előtt hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Az elkészített belsőleges szuszpenzió:

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

Az eredeti tartályban tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/212/026

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

VFEND 40 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Palack

1. A GYÓGYSZER NEVE

VFEND 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
vorikonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az elkészített szuszpenzió 40 mg vorikonazolt tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt, nátrium-benzoátot (E211) is tartalmaz .További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz
45 g

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Elkészítés után belsőleges használatra.
Alkalmazás előtt rázza a palackot kb. 10 másodpercig.
A pontos adag kiméréséhez használja a csomagban lévő szájfecskendőt.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A megmaradt szuszpenziót az elkészítés után 14 nappal ki kell dobni.
Az elkészített szuszpenzió lejárati ideje:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Por: elkészítés előtt hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Az elkészített belsőleges szuszpenzió:

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

Az eredeti tartályban tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÁZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKELT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/212/026

13. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

<Braille-írás feltüntetése alól felmentve>

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

VFEND 50 mg filmdoboz VFEND 200 mg filmdoboz vorikonazol

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a VFEND és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a VFEND szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a VFEND-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a VFEND-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a VFEND és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A VFEND vorikonazol hatóanyagot tartalmaz. A VFEND egy gombás fertőzések elleni gyógyszer. A fertőzést okozó gombák elpusztításával vagy fejlődésük megállításával fejt ki hatását.

Az alábbi betegek (felnőttek és 2 évesnél idősebb gyermekek) kezelésére alkalmazható:

- invazív aszpergillózis (*Aspergillus* faj okozta gombás fertőzés),
- nem neutropeniás (nem kórosan alacsony fehérvérsejtszámú) betegeknél a vér *Candida* okozta fertőzésére (egy másik típusú gombás fertőzés, amit *Candida* faj okoz),
- súlyos, invazív, flukonazollal (egy másik, gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer) szemben ellenálló *Candida* fajok okozta fertőzések,
- súlyos, *Scedosporium* fajok vagy *Fusarium* fajok (két különböző gombafaj) okozta gombás fertőzések.

A VFEND a betegek súlyosbodó, potenciálisan életveszélyes gombás fertőzéseinek kezelésére szolgál.

A magas kockázatú, csontvelő-átültetésben részesült betegek gombás fertőzéseinek megelőzése.

Ez a gyógyszer csak orvosi ellenőrzés mellett szedhető.

2. Tudnivalók a VFEND szedése előtt

Ne szedje a VFEND-et

- ha allergiás a vorikonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Nagyon fontos, hogy közölje a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszert is szedett vagy szed, még a vény nélkül kaphatókat vagy a gyógynövényt tartalmazó készítményeket is.

A következő listán látható hatóanyagú készítményeket tilos a VFEND kezelés alatt szedni:

- terfenadin (allergia elleni gyógyszer),
- asztemizol (allergia elleni gyógyszer),
- ciszaprid (gyomorpanaszokra szedett gyógyszer),
- pimoizid (elmebetegségekre használt gyógyszer),
- kinidin (szívritmuszavarokra használt gyógyszer),
- ivabradin (krónikus szívelégtelenség tüneteinek kezelésére használt gyógyszer),
- rifampicin (tüdőgümőkór, vagyis tuberkulózis elleni gyógyszer),
- efavirenz (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer) naponta 400 mg, vagy azt meghaladó dózisban,
- karbamazepin (görcsök kezelésére használt gyógyszer),
- fenobarbitál (súlyos álmatlanság és görcsök kezelésére használt gyógyszer),
- ergot alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin; migrén kezelésére),
- sziriolimusz (transzplantált betegek kezelésére),
- ritonavir (HIV kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 400 mg vagy ennél nagyobb dózisban,
- közönséges orbáncfű (gyógynövény),
- naloxegol (a kifejezetten az opioidok csoportjába tartozó fájdalomcsillapítók – pl. morfin, oxikodon, fentanil, tramadol, kodein – által okozott székrekedés kezelésére használt gyógyszer),
- tolvaptán [alacsony nátriumszint (hiponatrémia) kezelésére és a vesefunkció romlásának lassítására szolgál policisztás vesebetegséggel élő betegeknél],
- lurazidon (depresszió kezelésére használt gyógyszer),
- venetoklax (krónikus limfocitás leukémia [CLL] kezelésére használt gyógyszer).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A VFEND szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- volt már allergiás reakciója más, azol típusú gyógyszerekre
- májbetegségben szenved, vagy ha korábban volt májbetegsége. Ha májbeteg, kezelőorvosa alacsonyabb adagban írhatja fel a VFEND-et. Kezelőorvosának vérvizsgálatokkal kell ellenőriznie a májműködését, ha VFEND-del kezeli.
- ismert szívizombántalma, szívritmuszavara, lassú szívverése vagy elektrokardiogram (EKG) eltérése, úgynevezett „hosszú QTc-szindrómája” van

Önnek a kezelés alatt kerülnie kell minden napfényt és napon való tartózkodást. Fontos, hogy a bőr napsugárzásnak kitett területeit fedje, és használjon magas faktorszámú fényvédőkrémet, mert a bőrnek a nap UV sugarai iránti fokozott érzékenysége alakulhat ki. Ez tovább fokozódhat, ha egyéb fényérzékenységet okozó gyógyszert, például metotrexátot szed. Ezek az óvintézkedések gyermekekre is vonatkoznak.

VFEND-kezelés alatt:

- azonnal tájékoztassa kezelőorvosát,
 - ha leég a napon,
 - ha bőrén súlyos bőrkiütések vagy hólyagok alakulnak ki,
 - ha csontfájdalom jelentkezik.

Ha bőrén a fent leírt rendellenességek alakulnak ki, kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja Önt, aki a vizsgálat után dönthet úgy, hogy fontos, hogy Ön rendszeresen felkeresse őt. A VFEND hosszan tartó alkalmazása esetén kis esély van arra, hogy bőrrák alakuljon ki.

Ha mellékvesekéreg-elégtelenség jelei alakulnak ki Önnél, amely során a mellékvesék nem termelnek elegendő mennyiséget bizonyos szteroidhormonokból, például kortizolból, ami olyan tüneteket okozhat, mint például krónikus vagy hosszan tartó kimerültség, izomgyengeség, étvágyvesztés, fogyás, hasi fájdalom, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

Értesítse kezelőorvosát, ha kialakulnak Önnél a „Cushing-szindróma” jelei, amely betegségben a szervezet túl nagy mennyiségű kortizol hormont termel, és ami az alábbi tünetekhez vezethet: testtömeg-növekedés, zsírpúp a vállak között, holdvilágarc, a has, combok, emlők és karok bőrének besötétedése, elvékonyodó bőr, könnyen kialakuló véraláfutások, magas vércukorszint, túlzott szőrnövekedés, túlzott izzadás.

Kezelőorvosának vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és veseműködését.

Gyermekek és serdülők

A VFEND a 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a VFEND

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Néhány gyógyszer megváltoztathatja a VFEND hatását, illetve a VFEND megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszert szedi, mivel lehetőség szerint a VFEND-del történő egyidejű kezelés kerülendő:

- ritonavir (HIV kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 100 mg dózisban;
- glaszdegib (daganatos megbetegedés kezelésére használt gyógyszer) – ha mindkét gyógyszert alkalmaznia kell, kezelőorvosa gyakran vizsgálni fogja a szívritmusát.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel lehetőség szerint a VFEND-del történő egyidejű kezelés kerülendő, vagy a vorikonazol dózisének módosítására lehet szükség:

- rifabutin (tüdőgümőkór kezelésére használt gyógyszer). Ha Önt már rifabutinnal kezelik, ellenőrizni kell a vérképét, és figyelni kell a rifabutin mellékhatásait.
- fenitoin (epilepszia kezelésére használt gyógyszer). Ha Önt már fenitoinnal kezelik, a VFEND-kezelés alatt a fenitoin vérszintjét ellenőrizni kell, és szükség lehet az adagolás módosítására.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel az adag módosítására vagy ellenőrzésére lehet szükség, hogy megállapítsák, a gyógyszerek és/vagy a VFEND a kívánt hatást eléri-e:

- warfarin és egyéb véralvadásgátlók (pl. fenprokumon, acenokumarol, amelyek lassítják a véralvadást);
- ciklosporin (transzplantált betegeknek);
- takrolimus (transzplantált betegeknek);
- szulfonilureák (pl. tolbutamid, glipizid és gliburid) (cukorbetegség kezelésére);
- sztatinok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin) (koleszterinszint-csökkentők);
- benzodiazepinek (pl. midazolám és triazolám) (súlyos álmatlanság és stressz esetén);
- omeprazol (fekély elleni gyógyszer);
- szájon át szedett fogamzásgátlók (ha fogamzásgátlót VFEND-del együtt szed, nemkívánatos hatások, mint émelygés és menstruációs zavarok léphetnek fel);
- vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) (daganatos megbetegedés kezelésére);

- tirozinkináz-gátlók (pl. axitinib, bozutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, szunitinib, ibrutinib, ribociklib) (daganatos megbetegedés kezelésére);
- tretinoin (leukémia kezelésére);
- indinavir és más HIV-proteáz-gátlók (HIV fertőzés kezelésére);
- nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (pl. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (HIV fertőzés kezelésére) (az efavirenz bizonyos dózisa nem szedhető együtt a VFEND-del);
- metadon (heroinfüggőség kezelésére);
- alfentanil, fentanil és egyéb rövid hatású opioidok, mint a szufentanil (sebészeti beavatkozások során alkalmazott fájdalomcsillapítók);
- oxikodon és egyéb, hosszú hatású opioidok, mint a hidrokodon (közepes és erős fájdalom csillapítására szolgáló gyógyszer);
- nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (pl. ibuprofen, diklofenák) (a fájdalom és a gyulladás kezelésénél használt gyógyszerek);
- flukonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszer);
- everolimus (előrehaladott veserák kezelésére és szervátültetésen átesett betegeknél használják);
- letermovir (a citomegalovírus [CMV] betegség megelőzésére szolgál csontvelőtranszplantáció után);
- ivakaftor (cisztás fibrózis kezelésére használják);
- flukloxacillin (baktérium okozta fertőzések ellen alkalmazott antibiotikum).

Terhesség és szoptatás

Tilos VFEND-et szedni terhesség alatt, kivéve, ha az orvosa rendeli el. A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha teherbe esik VFEND kezelés alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VFEND okozhat homályos látást vagy zavaró fényérzékenységet. Ha ez előfordul, ne vezessen és ne használjon szerszámokat vagy munkagépet. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyet észlel.

A VFEND tejcukrot (laktóz) tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A VFEND nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 50 mg-os tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 200 mg-os tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a VFEND-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az adagolást az Ön kezelőorvosa fogja meghatározni a testtömege és a fertőzés jellege alapján.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek (idős betegeknek is) a következő:

	Tabletta	
	40 kg-os és afeletti betegek	40 kg alatti betegek
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	12 óránként 400 mg az első 24 órában	12 óránként 200 mg az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	200 mg naponta kétszer	100 mg naponta kétszer

Attól függően, hogy hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa megemelhethi a napi adagját kétszer 300 mg-ra.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti adagját, ha Önnek enyhe vagy közepes fokú májsugorodása van.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A készítmény ajánlott adagja gyermekeknek és serdülőknek a következő:

	Tabletta	
	Gyermekek 2 éves kortól kevesebb, mint 12 éves korig, valamint 12-14 éves, 50 ttkg-nál kisebb testtömegű serdülők	50 ttkg-os vagy annál nagyobb testtömegű, 12-14 éves serdülők, valamint minden 14 évesnél idősebb serdülő
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	A kezelést infúzióval kezdik	12 óránként 400 mg az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	9 mg/ttkg naponta kétszer (legfeljebb 350 mg naponta kétszer)	200 mg naponta kétszer

Az Ön kezelésre adott válasza alapján a kezelőorvos növelheti vagy csökkentheti a napi adagot.

- Tabletta csak akkor adható, ha a gyermek le tudja nyelni.

A tablettát egy órával az étkezés előtt vagy után vegye be. A tablettát egy kevés vízzel nyelje le.

Ha Ön vagy gyermeke a VFEND-et gombás fertőzés megelőzése céljából szedi, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abba kell hagyni a VFEND szedését, ha a kezelés miatt mellékhatások lépnek fel.

Ha az előírtnál több VFEND-et vett be

Ha az előírtnál több VFEND tablettát vett be (vagy másvalaki vette be az Ön tablettáit), azonnal kérjen orvosi segítséget, vagy azonnal menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. A VFEND tabletták dobozát vigye magával. Az előírtnál több VFEND tableta bevétele esetén a normálistól eltérő, fokozott fényérzékenységet észlelhet.

Ha elfelejtette bevenni a VFEND-et

Fontos, hogy a VFEND tablettákat rendszeresen, naponta ugyanabban az időben vegye be. Ha egy adagot elfelejt bevenni, a következőt a megfelelő időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a VFEND szedését

Bebizonyosodott, hogy nagymértékben fokozza a gyógyszer hatásosságát, ha minden adagot bevesz a megfelelő időben. Ezért, amíg kezelőorvosa le nem állítja a kezelést, fontos, hogy a VFEND-et pontosan, a fentiek szerint szedje.

A VFEND-et addig szedje, amíg kezelőorvosa előírja Önnek. Ez nagyon fontos, mert ha korábban hagyja abba a kezelést, a fertőzés esetleg nem gyógyul meg. A csökkent ellenállóképességű vagy súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében hosszú kezelésre lehet szükség a fertőzés kiújulásának megakadályozására.

Amikor kezelőorvosa a VFEND kezelés abbahagyását határozza el, nem szabad semmilyen hatást éreznie.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha mellékhatás jelentkezik, általában enyhe lefolyású és átmeneti szokott lenni. Néhány mellékhatás azonban súlyos is lehet, és orvosi ellátást tehet szükségessé.

Súlyos mellékhatások – Hagyja abba a VFEND szedését és azonnal keresse fel kezelőorvosát

- Bőrkíütés,
- Sárgaság; a májműködést ellenőrző vérvizsgálati eredmények megváltozása,
- Hasnyálmirigy-gyulladás.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- Látáskárosodás (látás megváltozása, beleértve a következőket: homályos látás, színek megváltozása, a fényérzékeléssel szembeni kóros intolerancia, színvaktság, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, farkasvaktság, szemtekeregzés, szikralátás, aura (rövid ideig tartó látótérkiesés, villogó, fényes pontok vagy színes cikkcakkos vonalak látása), csökkent látásélesség, látási fényesség változása, a szokásos látótér valamely részének kiesése, úszkáló foltok a látótérben)
- Láz
- Bőrkíütés
- Émelygés, hányás, hasmenés
- Fejfájás
- A végtagok dagadása
- Gyomorfájdalom
- Légzési nehézség
- Májenzimek emelkedése

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Arcüreggyulladás, ínygyulladás, hidegrázás, gyengeség
- A vörösvértestek (néha immunrendszerrel kapcsolatos) és/vagy fehérvérsejtek (néha lázzal kísérve) bizonyos típusainak – esetenként súlyosan – csökkent száma, a vér alvadását elősegítő sejtek – amelyeket vérlemezkének hívnak – csökkent száma
- Alacsony vércukorszint, alacsony káliumszint a vérben, alacsony nátriumszint a vérben

- Szorongás, depresszió, zavartság, nyugtalanság, álmatlanság, hallucinációk
- Görcsök, remegés vagy akaratlan izommozgás, a bőr bizsergése vagy rendellenes tapintásérzés, izomtónus-fokozódás, álmoság, szédülés
- Vértetés a szemben
- Szívrítmuszavarok, beleértve a nagyon gyors szívverést, nagyon lassú szívverést, ájulás
- Alacsony vérnyomás, vénagyulladás (amely vérrögzítődéssel járhat együtt)
- Heveny légzési nehézségek, mellkasi fájdalom, arcduzzanat (száj-, ajak- és szem körüli duzzanat), folyadékfelhalmozódás a tüdőben
- Székrekedés, emésztési zavar, az ajkak gyulladása
- Sárgaság, májgyulladás, májkárosodás
- Bőrkütiés, ami a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet, és amely sima, piros területként jelenik meg a bőrön, kisméretű, majd egymással egyesülő hólyagokkal borítva, bőrvörösség
- Viszketés
- Hajhullás
- Hátfájdalom
- Veseelégtelenség, véres vizelet, a vesefunkciós vizsgálatok eredményeinek megváltozása
- Napégés vagy súlyos bőrreakció fény vagy napfény hatására
- Bőrrák

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Influenzaszerű tünetek, a tápcsatorna irritációja és gyulladása, a tápcsatorna gyulladása, amely antibiotikum által okozott hasmenéshez vezet, a nyirokerek gyulladása
- A hasüreg falát belülről borító, a hasi szerveket körülvevő vékony szövet gyulladása
- Megnövekedett nyirokcsomók (néha fájdalmas), csontvelő-elégtelenség, megnövekedett eozinofilszám
- Mellékvesekéreg csökkent működése, pajzsmirigy-alulműködés
- Kóros agyműködés, Parkinson-szerű tünetek, a kezekben vagy lábakban zsibbadást, fájdalmat, bizsergést vagy égő érzést okozó idegkárosodás
- Egyensúly- vagy koordinációs problémák
- Az agy duzzanata
- Kettős látás, súlyos szemproblémák, beleértve: a szem és a szemhéj fájdalma és gyulladása, kóros szemmozgás, látóideg-károsodás, ami látáskárosodást okozhat, szemlencseduzzanat
- Tapintásérzés csökkenése
- Kóros ízérzékelés
- Hallásp problémák, fülcsengés, forgó jellegű szédülés
- Bizonyos belső szervek (pl. hasnyálmirigy, patkóbél) gyulladása, a nyelv duzzanata és gyulladása
- Megnagyobbodott máj, májkárosodás, epehólyag-betegség, epekövek
- Ízületi gyulladás, a bőr alatti erek gyulladása (ami vérrögzítődéssel is társulhat)
- Vesebetegség, fehérje a vizeletben, vesekárosodás
- Nagyon gyors szívverés vagy néhány kimaradó szívverés, néha szabálytalan elektromos impulzusokkal
- Rendellenes elektrokardiogram (EKG)
- Koleszterinszint emelkedése a vérben, húgysavszint emelkedése a vérben
- Allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve egy életveszélyes bőrbetegséget, amely fájdalmas hólyagokat és sebeket okoz a bőrön és a nyálkahártyákon, különösen a szájban, bőrgyulladás, csalánkiütés, bőrpír és irritáció, a bőrön vörös vagy lilás elszíneződések, melyeket a vérlemezkeszám csökkenése okozhat, ekcéma
- Reakció az infúzió helyén
- Allergiás reakció vagy túlzott mértékű immunválasz
- A csontot körülvevő szövet gyulladása

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Pajzsmirigy túlműködés
- Az agyműködés romlása, ami a májbetegség súlyos szövődménye
- A látóidegben lévő rostok többségének elvesztése, a szaruhártya homályossága, akaratlan szemmozgás
- Hólyagképződéssel járó fényérzékenység
- Olyan betegség, amely során a szervezet immunrendszere megtámadja a perifériás idegrendszer részeit
- Szívritmuszavarok vagy a szív elektromos ingerületvezetésének zavarai (néha életveszélyes)
- Életveszélyes allergiás reakció
- Véralvadási rendszer betegsége
- Allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve a következőket: a bőr, a bőr alatti szövet, a nyálkahártyák és a nyálkahártya alatti szövet gyors duzzanata (ödéma), viszkető vagy fájó, megvastagodó és pirossá váló területek a bőrön, ezüstös pikkelyes hámlással kísérve, a bőr és a nyálkahártyák irritációja, életveszélyes bőrbetegség, amelynek hatására a bőr legkülső rétege (a felhám) nagy területen leválk az alatta lévő bőrrétegekről
- Kisméretű, száraz, pikkelyesen hámló bőrfoltok, néha vastag tüskékkel vagy „szarvakkal”

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg

- Szeplők és pigmentált foltok

Egyéb jelentős mellékhatások, amelyeknek nem ismert az előfordulási gyakorisága, de megjelenésük esetén azonnal értesíteni kell a kezelőorvost:

- Pirosas, hámló foltok vagy gyűrű alakú bőrelváltozások, amelyek a kután lupusz eritematózus nevű autoimmun betegség tünetei lehetnek

Ismert, hogy a VFEND károsíthatja a májat és a vesét, kezelőorvosának vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és a veseműködést. Jelezze kezelőorvosának, ha gyomorpanaszai vannak, vagy ha székletének állaga megváltozik.

Bőrrák eseteit jelentették olyan betegeknél, akik hosszan tartó VFEND-kezelésben részesültek.

Gyermekek esetében gyakrabban tapasztaltak fény vagy napfény hatására kialakuló napégést vagy súlyos bőrreakciót. Ha Önnél, illetve gyermekénél bőrproblémák jelentkeznek, kezelőorvosa beutalhatja Önt vagy gyermekét egy bőrgyógyászhoz, aki a konzultáció után dönthet úgy, hogy Önnek vagy gyermekének rendszeres kontrollvizsgálatra kell járnia. A májenzimek emelkedését is gyakrabban figyelték meg gyermekek esetében.

Ha ezen mellékhatások bármelyikét tartósan tapasztalja vagy kellemetlennek érzi, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a VFEND-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a VFEND?

- A készítmény hatóanyaga a vorikonazol. A VFEND 50 mg filmtabletta 50 mg vorikonazolt tartalmaz tablettánként, illetve a VFEND 200 mg filmtabletta 200 mg vorikonazolt tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, hidegenduzzadó keményítő, kroszkarmellóz-nátrium, povidon és magnézium-sztearát, melyek a tablettát alkotják, továbbá hipromellóz, titán-dioxid (E 171), laktóz-monohidrát és glicerín-triacetát, melyek a filmbevonatot alkotják (lásd 2. pont, A VFEND 50 mg filmtabletta vagy VFEND 200 mg filmtabletta tejcukrot (laktózt) és nátriumot tartalmaz).

Milyen a VFEND külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A VFEND 50 mg filmtabletta fehér-törtfehér, kerek filmtabletta, egyik oldalán Pfizer, másik oldalán VOR50 felirattal.

A VFEND 200 mg filmtabletta fehér-törtfehér, kapszula formájú filmtabletta, egyik oldalán Pfizer, másik oldalán VOR200 felirattal.

2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 és 100 filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

VFEND 200 mg por oldatos infúzióhoz vorikonazol

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a VFEND és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a VFEND alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a VFEND-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a VFEND-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a VFEND és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A VFEND vorikonazol hatóanyagot tartalmaz. A VFEND egy gombás fertőzések elleni gyógyszer. A fertőzést okozó gombák elpusztításával vagy fejlődésük megállításával fejt ki hatását.

Az alábbi betegek (felnőttek és 2 évesnél idősebb gyermekek) kezelésére alkalmazható:

- invazív aszpergillózis (*Aspergillus* faj okozta gombás fertőzés),
- nem neutropeniás (nem kórosan alacsony fehérvérsejtszámú) betegeknél a vér *Candida* okozta fertőzésére (egy másik típusú gombás fertőzés, amit *Candida* faj okoz),
- súlyos, invazív, flukonazzal (egy másik, gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer) szemben ellenálló *Candida* fajok okozta fertőzések,
- súlyos, *Scedosporium* fajok vagy *Fusarium* fajok (két különböző gombafaj) okozta gombás fertőzések.

A VFEND a betegek súlyosbodó, potenciálisan életveszélyes gombás fertőzéseinek kezelésére szolgál.

A magas kockázatú, csontvelő-átültetésben részesült betegek gombás fertőzéseinek megelőzése .

Ez a gyógyszer csak orvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

2. Tudnivalók a VFEND alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a VFEND-et

- ha allergiás a vorikonazolra (hatóanyag) vagy a nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrinre (lásd 6. pont).

Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszert is szedett vagy szed, még a vény nélkül kaphatókat vagy a gyógynövényt tartalmazó készítményeket is.

A következő listán látható hatóanyagú készítményeket tilos a VFEND kezelés alatt szedni:

- terfenadin (allergia elleni gyógyszer),
- asztemizol (allergia elleni gyógyszer),
- ciszaprid (gyomorpanaszokra szedett gyógyszer),
- pimoizid (elmebetegségekre használt gyógyszer),
- kinidin (szívritmuszavarokra használt gyógyszer),
- ivabradin (krónikus szívelégtelenség tüneteinek kezelésére használt gyógyszer),
- rifampicin (tüdőgümőkór, vagyis tuberkulózis elleni gyógyszer),
- efavirenz (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer) naponta 400 mg, vagy azt meghaladó dózisban,
- karbamazepin (görcsök kezelésére használt gyógyszer),
- fenobarbitál (súlyos álmatlanság és görcsök kezelésére használt gyógyszer),
- ergot alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin; migrén kezelésére),
- sziriolimusz (transzplantált betegek kezelésére),
- ritonavir (HIV kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 400 mg vagy ennél nagyobb dózisban,
- közönséges orbáncfű (gyógynövény),
- naloxegol (a kifejezetten az opioidok csoportjába tartozó fájdalomcsillapítók – pl. morfin, oxikodon, fentanil, tramadol, kodein – által okozott székrekedés kezelésére használt gyógyszer),
- tolvaptán [alacsony nátriumszint (hiponatrémia) kezelésére és a vesefunkció romlásának lassítására szolgál policisztás vesebetegséggel élő betegeknél],
- lurazidon (depresszió kezelésére használt gyógyszer),
- venetoklax (krónikus limfocitás leukémia [CLL] kezelésére használt gyógyszer).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A VFEND szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- volt már allergiás reakciója más, azol típusú gyógyszerekre
- májbetegségben szenved, vagy ha korábban volt májbetegsége. Ha májbeteg, kezelőorvosa alacsonyabb adagban írhatja fel a VFEND-et. Kezelőorvosának vérvizsgálatokkal kell ellenőriznie a májműködését, ha VFEND-del kezeli.
- ismert szívizombántalma, szívritmuszavara, lassú szívverése vagy elektrokardiogram (EKG) eltérése, úgynevezett „hosszú QTc-szindrómája” van

Önök a kezelés alatt kerülnie kell minden napfényt és napon való tartózkodást. Fontos, hogy a bőr napsugárzásnak kitett területeit fedje, és használjon magas faktorszámú fényvédőkrémet, mert a bőrnek a nap UV sugarai iránti fokozott érzékenysége alakulhat ki. Ez tovább fokozódhat, ha egyéb fényérzékenységet okozó gyógyszert, például metotrexátot szed. Ezek az óvintézkedések gyermekekre is vonatkoznak.

VFEND-kezelés alatt:

- azonnal tájékoztassa kezelőorvosát,
 - ha leég a napon,
 - ha bőrén súlyos bőrkeményedések vagy hólyagok alakulnak ki,
 - ha csontfájdalom jelentkezik.

Ha bőrén a fent leírt rendellenességek alakulnak ki, kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja Önt, aki a vizsgálat után dönthet úgy, hogy fontos, hogy Ön rendszeresen felkeresse őt. A VFEND hosszan tartó alkalmazása esetén kis esély van arra, hogy bőrrák alakuljon ki.

Ha mellékvesekéreg-elégtelenség jelei alakulnak ki Önnél, amely során a mellékvesék nem termelnek elegendő mennyiséget bizonyos szteroidhormonokból, például kortizolból, ami olyan tüneteket okozhat, mint például krónikus vagy hosszan tartó kimerültség, izomgyengeség, étvágyvesztés, fogyás, hasi fájdalom, kérjük, értesítse kezelőorvosát.

Értesítse kezelőorvosát, ha kialakulnak Önnél a „Cushing-szindróma” jelei, amely betegségben a szervezet túl nagy mennyiségű kortizol hormont termel, és ami az alábbi tünetekhez vezethet: testtömeg-növekedés, zsírpúp a vállak között, holdvilágarc, a has, combok, emlők és karok bőrének besötétedése, elvékonyodó bőr, könnyen kialakuló véraláfutások, magas vércukorszint, túlzott szőrnövekedés, túlzott izzadás.

Kezelőorvosának vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és veseműködését.

Gyermekek és serdülők

A VFEND a 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a VFEND

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Néhány gyógyszer megváltoztathatja a VFEND hatását, illetve a VFEND megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszert szedi, mivel lehetőség szerint a VFEND-del történő egyidejű kezelés kerülendő:

- ritonavir (HIV kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 100 mg dózisban;
- glaszdegib (daganatos megbetegedés kezelésére használt gyógyszer) – ha mindkét gyógyszert alkalmaznia kell, kezelőorvosa gyakran vizsgálni fogja a szívritmusát.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel lehetőség szerint a VFEND-del történő egyidejű kezelés kerülendő, vagy a vorikonazol dózisének módosítására lehet szükség:

- rifabutin (tüdőgümőkór kezelésére használt gyógyszer). Ha Önt már rifabutinnal kezelik, ellenőrizni kell a vérképét, és figyelni kell a rifabutin mellékhatásait.
- fenitoin (epilepszia kezelésére használt gyógyszer). Ha Önt már fenitoinnal kezelik, a VFEND-kezelés alatt a fenitoin vérszintjét ellenőrizni kell, és szükség lehet az adagolás módosítására.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel az adag módosítására vagy ellenőrzésére lehet szükség, hogy megállapítsák, a gyógyszerek és/vagy a VFEND a kívánt hatást eléri-e:

- warfarin és egyéb véralvadásgátlók (pl. fenprokumon, acenokumarol, amelyek lassítják a véralvadást);
- ciklosporin (transzplantált betegeknek);
- takrolimus (transzplantált betegeknek);
- szulfonilureák (pl. tolbutamid, glipizid és gliburid) (cukorbetegség kezelésére);
- sztatinok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin) (koleszterinszint-csökkentők);
- benzodiazepinek (pl. midazolám és triazolám) (súlyos álmatlanság és stressz esetén);
- omeprazol (fekély elleni gyógyszer);
- szájon át szedett fogamzásgátlók (ha fogamzásgátlót VFEND-del együtt szed, nemkívánatos hatások, mint émelygés és menstruációs zavarok léphetnek fel);
- vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) (daganatos megbetegedés kezelésére);

- tirozinkináz-gátlók (pl. axitinib, bozutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, szunitinib, ibrutinib, ribociklib) (daganatos megbetegedés kezelésére);
- tretinoin (leukémia kezelésére);
- indinavir és más HIV-proteáz-gátlók (HIV-fertőzés kezelésére);
- nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (pl. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (HIV fertőzés kezelésére) (az efavirenz bizonyos dózisa nem szedhető együtt a VFEND-del);
- metadon (heroinfüggőség kezelésére);
- alfentanil, fentanil és egyéb rövid hatású opioidok, mint a szufentanil (sebészeti beavatkozások során alkalmazott fájdalomcsillapítók);
- oxikodon és egyéb hosszú hatású opioidok, mint a hidrokodon (közepes és erős fájdalom csillapítására szolgáló gyógyszer);
- nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (pl. ibuprofen, diklofenák) (a fájdalom és a gyulladás kezelésénél használt gyógyszerek);
- flukonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszer);
- everolimus (előrehaladott veserák kezelésére és szervátültetésen átesett betegeknél használják);
- letermovir (a citomegalovírus [CMV] betegség megelőzésére szolgál csontvelőtranszplantáció után);
- ivakaftor (cisztás fibrózis kezelésére használják);
- flukloxacillin (baktérium okozta fertőzések ellen alkalmazott antibiotikum).

Terhesség és szoptatás

Tilos VFEND-et alkalmazni terhesség alatt, kivéve, ha az orvosa rendeli el. A fogamzóképes életkorban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha teherbe esik VFEND kezelés alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VFEND okozhat homályos látást vagy zavaró fényérzékenységet. Ha ez előfordul, ne vezessen és ne használjon szerszámokat vagy munkagépet. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyet észlel.

A VFEND nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 221 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 11%-ának felnőtteknél.

A VFEND ciklodextrint tartalmaz

Ez a gyógyszer 3200 mg ciklodextrint tartalmaz injekciós üvegenként, ami 20 ml-re hígítva megfelel 160 mg/ml-nek. Ha vesebetegségben szenved, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

3. Hogyan kell alkalmazni a VFEND-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Az adagolást az Ön kezelőorvosa fogja meghatározni a testtömege és a fertőzés jellege alapján.

Kezelőorvosa az Ön állapotától függően változtathat a gyógyszer adagján.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek (idős betegeknél is) a következő:

	Intravénásan
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	6 mg/testtömegkilogramm (ttkg), 12 óránként az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	4 mg/ttkg naponta kétszer

Attól függően, hogy hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa csökkentheti a napi adagját kétszer 3 mg/ttkg-ra.

A kezelőorvos dönthet úgy, hogy csökkenti adagját, ha Önnek enyhe vagy közepes fokú májszugarodása van.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A készítmény ajánlott adagja gyermekeknek és serdülőknek a következő:

	Intravénásan	
	Gyermekek 2 éves kortól kevesebb, mint 12 éves korig, valamint 12-14 éves, 50 ttkg-nál kisebb testtömegű serdülők	50 ttkg-os vagy annál nagyobb testtömegű, 12-14 éves serdülők, valamint minden 14 évesnél idősebb serdülő
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	12 óránként 9 mg/ttkg az első 24 órában	12 óránként 6 mg/ttkg az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	8 mg/ttkg naponta kétszer	4 mg/ttkg naponta kétszer

Az Ön kezelésre adott válasza alapján a kezelőorvos növelheti vagy csökkentheti a napi adagot.

A VFEND por oldatos infúzióhoz készítményből az Ön kórházi gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember készíti el a megfelelő koncentrációjú infúziós oldatot. (A betegájékoztató végén erről még további információt talál.).

Ezt az infúziót intravénásan (vénába) fogják Önnek beadni, legfeljebb 3 mg/ttkg óránkénti adagban, 1-3 óra alatt.

Ha Ön vagy gyermeke a VFEND-et gombás fertőzés megelőzése céljából kapja, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abba kell hagyni a VFEND szedését, ha a kezelés miatt mellékhatások lépnek fel.

Ha a VFEND egy adagja kimaradt

Mivel ezt a gyógyszert szoros orvosi ellenőrzés mellett kapja, nem valószínű, hogy kimarad egy adag. Ha mégis ezt gondolja, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Ha idő előtt abbahagyja a VFEND alkalmazását

A VFEND kezelés addig tart, amíg a kezelőorvosa javasolja, de a VFEND infúziós kezelés nem tarthat 6 hónapnál tovább.

A csökkent ellenállóképességű vagy súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében hosszú kezelésre lehet szükség a fertőzés kiújulásának megakadályozására. Ha állapota javul, átállíthatják a vénás kezeléstről tablettára.

Amikor a kezelőorvos a VFEND kezelés abbahagyását határozza el, nem szabad semmilyen hatást éreznie.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha mellékhatás jelentkezik, általában enyhe lefolyású és átmeneti szokott lenni. Néhány mellékhatás azonban súlyos is lehet, és orvosi ellátást tehet szükségessé.

Súlyos mellékhatások – Hagyja abba a VFEND alkalmazását és azonnal keresse fel kezelőorvosát

- Bőrkíütés,
- Sárgaság; a májműködést ellenőrző vérvizsgálati eredmények megváltozása,
- Hasnyálmirigy-gyulladás.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- Látáskárosodás (látás megváltozása, beleértve a következőket: homályos látás, színek megváltozása, a fényérzékeléssel szembeni kóros intolerancia, színvaktság, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, farkasvaktság, szemtekerezgés, szikralátás, aura (rövid ideig tartó látótérkiesés, villogó, fényes pontok vagy színes cikkcakkos vonalak látása), csökkent látásélesség, látási fényesség változása, a szokásos látótér valamely részének kiesése, úszkáló foltok a látótérben)
- Láz
- Bőrkíütés
- Émelygés, hányás, hasmenés
- Fejfájás
- A végtagok dagadása
- Gyomorfájdalom
- Légzési nehézség
- Májenzimek emelkedése

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Arcüreggyulladás, ínygyulladás, hidegrázás, gyengeség
- A vörösvértestek (néha immunrendszerrel kapcsolatos) és/vagy fehérvérsejtek (néha lázzal kísérve) bizonyos típusainak – esetenként súlyosan – csökkent száma, a vér alvadását elősegítő sejtek – amelyeket vérlemezkének hívnak – csökkent száma
- Alacsony vércukorszint, alacsony káliumszint a vérben, alacsony nátriumszint a vérben
- Szorongás, depresszió, zavartság, nyugtalanság, álmatlanság, hallucinációk
- Görcsök, remegés vagy akaratlan izommozgás, a bőr bizsergése vagy rendellenes tapintásérzés, izomtónus-fokozódás, álmoság, szédülés
- Vérzés a szemben
- Szívritmuszavarok, beleértve a nagyon gyors szívverést, nagyon lassú szívverést, ájulás

- Alacsony vérnyomás, vénagyulladás (amely vérrögképződéssel járhat együtt)
- Heveny légzési nehézségek, mellkasi fájdalom, arcduzzanat (száj-, ajak- és szem körüli duzzanat), folyadékfelhalmozódás a tüdőben
- Székrekedés, emésztési zavar, az ajkak gyulladása
- Sárgaság, májgyulladás, májkárosodás
- Bőrkütiés, ami a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet, és amely sima, piros területként jelenik meg a bőrön, kisméretű, majd egymással egyesülő hólyagokkal borítva, bőrvörösség
- Viszketés
- Hajhullás
- Hátfájdalom
- Veseelégtelenség, véres vizelet, a vesefunkciós vizsgálatok eredményeinek megváltozása
- Napégés vagy súlyos bőrreakció fény vagy napfény hatására
- Bőrrák

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Influenzaszerű tünetek, a tápcsatorna irritációja és gyulladása, a tápcsatorna gyulladása, amely antibiotikum által okozott hasmenéshez vezet, a nyirokerek gyulladása
- A hasüreg falát belülről borító, a hasi szerveket körülvevő vékony szövet gyulladása
- Megnövekedett nyirokcsomók (néha fájdalmas), csontvelő-elégtelenség, megnövekedett eozinofilszám
- Mellékvesekéreg csökkent működése, pajzsmirigy-alulműködés
- Kóros agyműködés, Parkinson-szerű tünetek, a kezekben vagy lábakban zsibbadást, fájdalmat, bizsergést vagy égő érzést okozó idegkárosodás
- Egyensúly- vagy koordinációs problémák
- Az agy duzzanata
- Kettős látás, súlyos szemproblémák, beleértve: a szem és a szemhéj fájdalma és gyulladása, kóros szemmozgás, látóideg-károsodás, ami látáskárosodást okozhat, szemlencseduzzanat
- Tapintásérzés csökkenése
- Kóros ízérzékelés
- Hallásproblémák, fülcsengés, forgó jellegű szédülés
- Bizonyos belső szervek (pl. hasnyálmirigy, patkóbél) gyulladása, a nyelv duzzanata és gyulladása
- Megnagyobbodott máj, májkárosodás, epehólyag-betegség, epekövek
- Ízületi gyulladás, a bőr alatti erek gyulladása (ami vérrögképződéssel is társulhat)
- Vesegyulladás, fehérje a vizeletben, vesekárosodás
- Nagyon gyors szívverés vagy néhány kimaradó szívverés, néha szabálytalan elektromos impulzusokkal
- Rendellenes elektrokardiogram (EKG)
- Koleszterinszint emelkedése a vérben, húgysavszint emelkedése a vérben
- Allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve egy életveszélyes bőrbetegséget, amely fájdalmas hólyagokat és sebeket okoz a bőrön és a nyálkahártyákon, különösen a szájbán, bőrgyulladás, csalánkiütés, bőrpír és irritáció, a bőrön vörös vagy lilás elszíneződések, melyeket a vérlemezkeszám csökkenése okozhat, ekcéma
- Reakció az infúzió helyén
- Allergiás reakció vagy túlzott mértékű immunválasz
- A csontot körülvevő szövet gyulladása

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Pajzsmirigy túlműködés
- Az agyműködés romlása, ami a májbetegség súlyos szövődménye
- A látóidegben lévő rostok többségének elvesztése, a szaruhártya homályossága, akaratlan szemmozgás
- Hólyagképződéssel járó fényérzékenység

- Olyan betegség, amely során a szervezet immunrendszere megtámadja a perifériás idegrendszer részeit
- Szívritmuszavarok vagy a szív elektromos ingerületvezetésének zavarai (néha életveszélyes)
- Életveszélyes allergiás reakció
- Véralvadási rendszer betegsége
- Allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve a következőket: a bőr, a bőr alatti szövet, a nyálkahártyák és a nyálkahártya alatti szövet gyors duzzanata (ödéma), viszkető vagy fájó, megvastagodó és pirossá váló területek a bőrön, ezüstös pikkelyes hámlással kísérvé, a bőr és a nyálkahártyák irritációja, életveszélyes bőrbetegség, amelynek hatására a bőr legkülső rétege (a felhám) nagy területen leválik az alatta lévő bőrrétegekről
- Kisméretű, száraz, pikkelyesen hámló bőrfoltok, néha vastag tüskékkel vagy „szarvakkal”

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg:

- Szeplők és pigmentált foltok

Egyéb jelentős mellékhatások, amelyeknek nem ismert az előfordulási gyakorisága, de megjelenésük esetén azonnal értesíteni kell a kezelőorvost:

- Pirosas, hámló foltok vagy gyűrű alakú bőrelváltozások, amelyek a kután lupusz eritematózus nevű autoimmun betegség tünetei lehetnek

Az infúziós reakciók (mint kivörösödés, láz, izzadás, fokozott szívverés, légszomj) nem jelentkeztek gyakran VFEND-del. Ha ilyen jelentkezik, kezelőorvosa leállíthatja az infúziót.

Ismert, hogy a VFEND károsíthatja a májat és a vesét, kezelőorvosának vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és a veseműködést. Jelezze kezelőorvosának, ha gyomorpanaszai vannak, vagy ha székletének állaga megváltozik.

Bőrrák eseteit jelentették olyan betegeknél, akik hosszan tartó VFEND-kezelésben részesültek.

Gyermekek esetében gyakrabban tapasztaltak fény vagy napfény hatására kialakuló napégést vagy súlyos bőrreakciót. Ha Önénél, illetve gyermekénél bőrproblémák jelentkeznek, kezelőorvosa beutalhatja Önt vagy gyermekét egy bőrgyógyászhoz, aki a konzultáció után dönthet úgy, hogy Önnek vagy gyermekének rendszeres kontrollvizsgálatra kell járnia. A májenzimek emelkedését is gyakrabban figyelték meg gyermekek esetében.

Ha ezen mellékhatások bármelyikét tartósan tapasztalja vagy kellemetlennek érzi, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a VFEND-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az elkészítés után a VFEND-et azonnal fel kell használni vagy ha szükséges, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) legfeljebb 24 órán át tárolható. A beadás előtt a feloldott VFEND-et megfelelő infúziós oldattal fel kell hígítani. (A betegtájékoztató végén erről még további információt talál).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a VFEND?

- A készítmény hatóanyaga a vorikonazol.
- Egyéb összetevő: nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (lásd 2. pont, A VFEND 200 mg por oldatos infúzióhoz ciklodextrint és nátriumot tartalmaz).

Minden injekciós üveg 200 mg vorikonazol tartalmaz, amely az Ön kórházi gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasítása szerint elkészített 10 mg/ml-es oldatnak felel meg (az erre vonatkozó információ a betegtájékoztató végén található).

Milyen a VFEND külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A VFEND por oldatos infúzióhoz, egyszer használatos injekciós üvegben kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Oldási és hígítási információk

- A (VFEND infúzió előállításához szükséges) port először vagy 19 ml injekcióhoz való vízzel vagy 19 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell feloldani, amivel 20 ml kivehető térfogatú, 10 mg/ml vorikonazolt tartalmazó tiszta koncentrátum nyerhető.
- Dobja ki a VFEND injekciós üveget, ha a vákuum nem szívja be az oldószert az injekciós üvegbe.
- Hagyományos (nem automata) 20 ml-es fecskendő használata javasolt, ami biztosítja a pontos mennyiségű (19,0 ml) injekcióhoz való víz vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldat adagolását.
- Az elkészített koncentrátumot azután az ajánlott kompatibilis infúzióhoz kell adni, hogy a VFEND oldat végkoncentrációja 0,5-5 mg/ml vorikonazol legyen.
- Ez a gyógyszerkészítmény egyszeri használatra készült, a fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni és csak tiszta, részecskementes oldatot szabad felhasználni.
- Bolus injekcióként nem használható.
- Az eltartásra vonatkozóan lásd az 5. pont „A VFEND tárolása”.

A 10 mg/ml-es VFEND koncentrátum szükséges mennyisége:

Testtöme g (kg)	A VFEND koncentrátum (10 mg/ml) szükséges mennyisége a következő adagok elkészítéséhez:				
	3 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)	4 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)	6 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)	8 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)	9 mg/ttkg dózis (injekciós üvegek száma)
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)	-	-

A VFEND tartósítószer nem tartalmazó, egyszeri dóziszú, steril, liofilizált por. Ezért, mikrobiológiai szempontból, ha egyszer feloldották, az oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás tartama és körülményei a felhasználó felelősségi körébe tartoznak. Általában ez nem lehet több 24 óránál, 2-8 °C hőmérsékleten, kivéve ha az oldást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

Kompatibilis infúziós oldatok:

Az elkészített oldat hígítható:

Nátrium-klorid 9 mg/ml-es (0,9%-os) oldatos infúzióval

Nátrium-laktát elegy intravénás infúzióval

5% glükóz és Ringer-laktát intravénás infúzióval

5% glükóz és 0,45% nátrium-klorid intravénás infúzióval

5% glükóz intravénás infúzióval

5% glükózt tartalmazó, 20 mEq kálium-klorid intravénás infúzióval

0,45% nátrium-klorid intravénás infúzióval

5% glükóz és 0,9 % nátrium-klorid intravénás infúzióval

A VFEND kompatibilitása a fent megjelölt (vagy alább az Inkompatibilitásban felsorolt) gyógyszereken kívül nem ismert.

Inkompatibilitás:

A VFEND-et tilos más gyógyszer, a vénás tápoldatokat is ideértve (pl. Aminofusin 10% Plus) infúziójával közös szerelékbe vagy kanülbe adni.

Tilos a VFEND-del egyidejűleg vérkészítményt adni.

Teljes parenterális táplálás történhet a vorikonazol beadásával egyidejűleg, de nem ugyanazon szereléken vagy kanülön keresztül.

Tilos a VFEND-et 4,2%-os nátrium-hidrogén-karbonát infúzióval hígítani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

VFEND 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz vorikonazol

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a VFEND és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a VFEND alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a VFEND-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a VFEND-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a VFEND és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A VFEND vorikonazol hatóanyagot tartalmaz. A VFEND egy gombás fertőzések elleni gyógyszer. A fertőzést okozó gombák elpusztításával vagy fejlődésük megállításával fejti ki hatását.

Az alábbi betegek (felnőttek és 2 évesnél idősebb gyermekek) kezelésére alkalmazható:

- invazív aszpergillózis (*Aspergillus* faj okozta gombás fertőzés),
- nem neutropéniás (nem kórosan alacsony fehérvérsejtszámú) betegeknél a vér *Candida* okozta fertőzésére (egy másik típusú gombás fertőzés, amit *Candida* faj okoz),
- súlyos, invazív, flukonazollal (egy másik, gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer) szemben ellenálló *Candida* fajok okozta fertőzések,
- súlyos, *Scedosporium* fajok vagy *Fusarium* fajok (két különböző gombafaj) okozta gombás fertőzések.

A VFEND a betegek súlyosbodó, potenciálisan életveszélyes gombás fertőzéseinek kezelésére szolgál.

A magas kockázatú, csontvelő-átültetésben részesült betegek gombás fertőzéseinek megelőzése.

Ez a gyógyszer csak orvosi ellenőrzés mellett szedhető.

2. Tudnivalók a VFEND alkalmazása előtt

Ne szedje a VFEND-et

- ha allergiás a vorikonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha más gyógyszert is szedett vagy szed, még a vény nélkül kaphatókat vagy a gyógynövényt tartalmazó készítményeket is.

A következő listán látható hatóanyagú készítményeket tilos a VFEND kezelés alatt szedni:

- terfenadin (allergia elleni gyógyszer)
- asztemizol (allergia elleni gyógyszer)
- ciszaprid (gyomorpanaszokra szedett gyógyszer)
- pimozyd (elmebetegségekre használt gyógyszer)
- kinidin (szívritmuszavarokra használt gyógyszer)
- ivabradin (krónikus szívelégtelenség tüneteinek kezelésére használt gyógyszer)
- rifampicin (tüdőgümőkór, vagyis tuberkulózis elleni gyógyszer)
- efavirenz (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer) naponta 400 mg, vagy azt meghaladó dózisban
- karbamazepin (görcsök kezelésére használt gyógyszer)
- fenobarbitál (súlyos álmatlanság és görcsök kezelésére használt gyógyszer)
- ergot alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin; migrén kezelésére)
- sziriolimusz (transzplantált betegek kezelésére)
- ritonavir (HIV kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 400 mg vagy ennél nagyobb dózisban
- közönséges orbáncfű (gyógynövény)
- naloxegol (a kifejezetten az opioidok csoportjába tartozó fájdalomcsillapítók – pl. morfin, oxikodon, fentanil, tramadol, kodein – által okozott székrekedés kezelésére használt gyógyszer)
- tolvaptán [alacsony nátriumszint (hiponatrémia) kezelésére és a vesefunkció romlásának lassítására szolgál policisztás vesebetegséggel élő betegeknél]
- lurazidon (depresszió kezelésére használt gyógyszer)
- venetoklax (krónikus limfocitás leukémia [CLL] kezelésére használt gyógyszer)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A VFEND szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- volt már allergiás reakciója más, azol típusú gyógyszerekre
- májbetegségben szenved, vagy ha korábban volt májbetegsége. Ha májbeteg, kezelőorvosa alacsonyabb adagban írhatja fel a VFEND-et. Kezelőorvosának vérvizsgálatokkal kell ellenőriznie a májműködését, ha VFEND-del kezeli.
- ismert szívizombántalma, szívritmuszavara, lassú szívverése vagy elektrokardiogram (EKG) eltérése, úgynevezett „hosszú QTc-szindrómája” van

Önnök a kezelés alatt kerülnie kell minden napfényt és napon való tartózkodást. Fontos, hogy a bőr napsugárzásnak kitett területeit fedje, és használjon magas faktorszámú fényvédőkrémet, mert a bőrnek a nap UV sugarai iránti fokozott érzékenysége alakulhat ki. Ez tovább fokozódhat, ha egyéb fényérzékenységet okozó gyógyszert, például metotrexátot szed. Ezek az óvintézkedések gyermekekre is vonatkoznak.

VFEND-kezelés alatt:

- azonnal tájékoztassa kezelőorvosát,
 - ha leég a napon,
 - ha bőrén súlyos bőrkiütések vagy hólyagok alakulnak ki,
 - ha csontfájdalom jelentkezik.

Ha bőrén a fent leírt rendellenességek alakulnak ki, kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja Önt, aki a vizsgálat után dönthet úgy, hogy fontos, hogy Ön rendszeresen felkeresse őt. A VFEND hosszan tartó alkalmazása esetén kis esély van arra, hogy bőrrák alakuljon ki.

Ha mellékvesekéreg-elégtelenség jelei alakulnak ki Önnél, amely során a mellékvesék nem termelnek elegendő mennyiséget bizonyos szteroidhormonokból, például kortizolból, ami olyan tüneteket okozhat, mint például krónikus vagy hosszan tartó kimerültség, izomgyengeség, étvágyvesztés, fogyás, hasi fájdalom, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

Értesítse kezelőorvosát, ha kialakulnak Önnél a „Cushing-szindróma” jelei, amely betegségben a szervezet túl nagy mennyiségű kortizol hormont termel, és ami az alábbi tünetekhez vezethet: testtömeg-növekedés, zsírpúp a vállak között, holdvilágarc, a has, combok, emlők és karok bőrének besötétedése, elvékonyodó bőr, könnyen kialakuló véraláfutások, magas vércukorszint, túlzott szőrnövekedés, túlzott izzadás.

Kezelőorvosának vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és veseműködését.

Gyermekek és serdülők

A VFEND a 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a VFEND

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Néhány gyógyszer megváltoztathatja a VFEND hatását, illetve a VFEND megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszert szedi, mivel lehetőség szerint a VFEND-del történő egyidejű kezelés kerülendő:

- ritonavir (HIV kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 100 mg dózisban;
- glazdegib (daganatos megbetegedés kezelésére használt gyógyszer) – ha mindkét gyógyszert alkalmaznia kell, kezelőorvosa gyakran vizsgálni fogja a szívritmusát.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi hatóanyagú gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel lehetőség szerint a VFEND-del történő egyidejű kezelés kerülendő, vagy a vorikonazol dózisának módosítására lehet szükség:

- rifabutin (tüdőgümőkór kezelésére használt gyógyszer). Ha Önt már rifabutinnal kezelik, ellenőrizni kell a vérképét és figyelni kell a rifabutin mellékhatásait.
- fenitoin (epilepszia kezelésére használt gyógyszer). Ha Önt már fenitoinnal kezelik, a VFEND-kezelés alatt a fenitoin vérszintjét ellenőrizni kell, és szükség lehet az adagolás módosítására.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel az adag módosítására vagy ellenőrzésére lehet szükség, hogy megállapítsák, a gyógyszerek és/vagy a VFEND a kívánt hatást eléri-e:

- warfarin és egyéb véralvadástgátlók (pl. fenprocumon, acenokumarol, amelyek lassítják a véralvadást);
- ciklosporin (transzplantált betegeknek);
- takrolimus (transzplantált betegeknek);
- szulfonilureák (pl. tolbutamid, glipizid és gliburid) (cukorbetegség kezelésére);
- sztatinok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin) (koleszterinszint-csökkentők);
- benzodiazepinek (pl. midazolám és triazolám) (súlyos álmatlanság és stressz esetén);
- omeprazol (fekély elleni gyógyszer);
- szájon át szedett fogamzásgátlók (ha fogamzásgátlót VFEND-del együtt szed, nemkívánatos hatások, mint émelygés és menstruációs zavarok léphetnek fel);
- vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) (daganatos megbetegedés kezelésére);

- tirozinkináz-gátlók (pl. axitinib, bozutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, szunitinib, ibrutinib, ribociklib) (daganatos megbetegedés kezelésére);
- tretinoin (leukémia kezelésére);
- indinavir és más HIV-proteáz-gátlók (HIV fertőzés kezelésére);
- nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátlók (pl. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (HIV fertőzés kezelésére) (az efavirenz bizonyos dózisa nem szedhető együtt a VFEND-del);
- metadon (heroinfüggőség kezelésére);
- alfentanil, fentanil és egyéb rövid hatású opioidok, mint a szufentanil (sebészeti beavatkozások során alkalmazott fájdalomcsillapítók);
- oxikodon és egyéb, hosszú hatású opioidok, mint a hidrokodon (közepes- és erős fájdalom csillapítására szolgáló gyógyszer);
- nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (pl. ibuprofen, diklofenák) (a fájdalom és a gyulladás kezelésénél használt gyógyszerek);
- flukonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszer);
- everolimus (előrehaladott veserák kezelésére és szervátültetésen átesett betegeknél használják);
- letermovir (a citomegalovírus [CMV] betegség megelőzésére szolgál csontvelőtranszplantáció után);
- ivakaftor (cisztás fibrózis kezelésére használják);
- flukloxacillin (baktérium okozta fertőzések ellen alkalmazott antibiotikum).

Terhesség és szoptatás

Tilos VFEND-et szedni terhesség alatt, kivéve, ha az orvosa rendeli el. A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha teherbe esik VFEND kezelés alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A VFEND okozhat homályos látást vagy zavaró fényérzékenységet. Ha ez előfordul, ne vezessen és ne használjon szerszámokat vagy munkagépet. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyet észlel.

A VFEND szacharózt tartalmaz

A készítmény 0,54 g szacharózt tartalmaz milliliterenként. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni a VFEND-et. Ezt cukorbetegség (diabétesz mellitusz) esetén figyelembe kell venni. Fogkárosodást okozhat.

A VFEND nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 5 ml szuszpenzióként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A VFEND nátrium-benzoátot tartalmaz

Ez a készítmény 12 mg benzoátsót (E211) tartalmaz 5 ml-es adagonként.

3. Hogyan kell szedni a VFEND-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az adagolást az Ön kezelőorvosa fogja meghatározni a testtömege és a fertőzés jellege alapján.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek (idős betegeknél is) a következő:

	Belsőleges szuszpenzió	
	<u>40 kg-os és afeletti betegek</u>	<u>40 kg alatti betegek</u>
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	12 óránként 10 ml (400 mg) az első 24 órában	12 óránként 5 ml (200 mg) az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	5 ml (200 mg) naponta kétszer	2,5 ml (100 mg) naponta kétszer

Attól függően, hogy hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa megemelheti a napi adagját kétszer 7,5 ml-re (300 mg-ra).

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti adagját, ha Önnek enyhe vagy közepes fokú májsugorodása van.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A készítmény ajánlott adagja gyermekeknek és serdülőknek a következő:

	Belsőleges szuszpenzió	
	Gyermekek 2 éves kortól kevesebb, mint 12 éves korig, valamint 12-14 éves, 50 ttkg-nál kisebb testtömegű serdülők	50 ttkg-os vagy annál nagyobb testtömegű, 12-14 éves serdülők, valamint minden 14 évesnél idősebb serdülő
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	A kezelést infúzióval kezdik	12 óránként 10 ml (400 mg) az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	0,225 ml/ttkg (9 mg/ttkg) naponta kétszer (legfeljebb 8,75 ml [350 mg] naponta kétszer)	5 ml (200 mg) naponta kétszer

Az Ön kezelésre adott válasza alapján a kezelőorvos növelheti vagy csökkentheti a napi adagot.

A szuszpenziót egy órával az étkezés előtt vagy két órával étkezés után vegye be.

Ha Ön vagy gyermeke a VFEND-et gombás fertőzés megelőzése céljából szedi, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abba kell hagyni a VFEND szedését, ha a kezelés miatt mellékhatások lépnek fel.

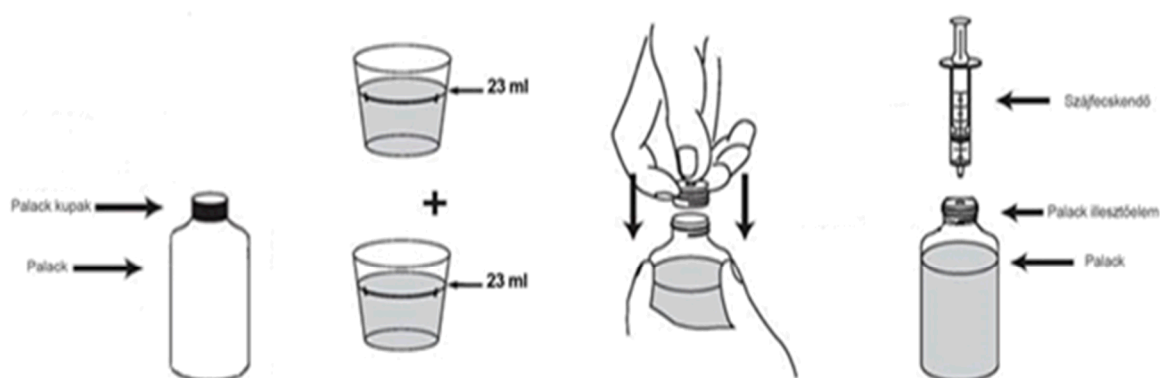
A VFEND szuszpenziót nem szabad más gyógyszerrel összekevernie. A szuszpenziót nem szabad tovább hígítani vízzel vagy bármi más folyadékkal.

Utasítás a szuszpenzió elkészítéséhez:

Ajánljuk, hogy gyógyszerésze készítse el a VFEND szuszpenzióját, mielőtt odaadná Önnek. A VFEND szuszpenzió akkor van elkészítve, ha folyékony formában van. Ha külleme száraz por, a belsőleges szuszpenziót az alábbi utasításokat követve készítse el.

1. Nyissa ki a palackot, hogy a porhoz hozzáférjen.
2. Távolítsa el a kupakot.

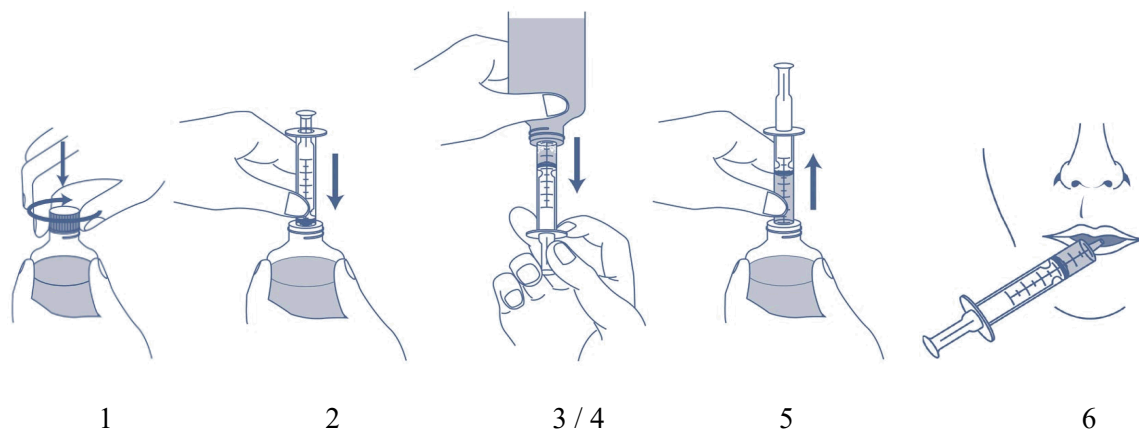
3. Töltsön a palackba 2 mérőkupaknyi (tehát összesen 46 ml) vizet (a mérőkupak benne van a kartondobozban). A mérőkupakot töltsse fel vízzel a jelzett vonalig, majd a vizet öntse a palackba. Függetlenül attól, hogy Önnek mennyit kell szednie, mindig összesen 46 ml vizet kell a palackhoz adnia.
4. Helyezze vissza a kupakot és rázza a palackot erősen kb. 1 percig. A szuszpenzió elkészítése után a teljes térfogatnak 75 ml-nek kell lennie.
5. Távolítsa el a kupakot. Nyomja rá a palack illesztőelemét a palack nyakára (a lenti ábrának megfelelően). Az illesztőelem ahhoz szükséges, hogy a szájfecskendőt fel tudja tölteni gyógyszerrel a palackból. Helyezze vissza a kupakot a palackra.
6. Az elkészített szuszpenzió lejárati idejét írja rá a palack oldalára (az elkészített szuszpenzió felhasználhatósági ideje 14 nap). A fel nem használt szuszpenziót e lejárati idő után ki kell dobni.



Használati utasítás:

A gyógyszerészének el kell Önt látnia tanácsokkal arról, hogyan kell lemérnie a gyógyszert a csomagolásban lévő többadagos szájfecskendő segítségével. Kérjük először olvassa el az alábbi utasításokat, mielőtt a VFEND szuszpenziót használná.

1. Alkalmazás előtt az elkészített szuszpenziót tartalmazó lezárt palackot rázza kb. 10 másodpercig. Távolítsa el a kupakot.
2. Miközben a palack függőlegesen áll egy sima felületen, helyezze a szájfecskendő hegyét az illesztőelembe.
3. Fordítsa a palackot fejjel lefelé, miközben a szájfecskendőt a helyén tartja. Lassan húzza vissza a szájfecskendő dugattyúját az Ön számára előírt adag jeléig.
4. Ha nagy buborékok figyelhetők meg, lassan nyomja vissza a dugattyút a fecskendőbe. Ez vissza fogja nyomni a gyógyszert a palackba. Ismételje meg a 3. lépést.
5. Fordítsa vissza a palackot függőleges helyzetbe, mialatt a szájfecskendő a helyén marad. Távolítsa el a szájfecskendőt a palackból.
6. Tegye a szájfecskendő hegyét a szájába. A szájfecskendő vége az áll belsejével szembe mutasson. LASSAN nyomja le a szájfecskendő dugattyúját. Ne fecskendezze ki a gyógyszert gyorsan. Ha a gyógyszert gyermeknek kell beadni, biztosítsa, hogy a gyerek ül vagy egyenesen tartják a gyógyszer beadását megelőzően.
7. Helyezze vissza a kupakot a palackra, a palack illesztőelemét hagyja a helyén. Mossa el a szájfecskendőt a lenti utasításoknak megfelelően.



Fecskendő tisztítása és eltartása:

1. A fecskendőt minden használat után el kell mosni. Húzza ki a dugattyút a fecskendőből és mossa el mindkét részt meleg szappanos vízben. Utána öblítse ki vízzel.
2. Szárítsa meg a két részt. Nyomja vissza a dugattyút a fecskendőbe. A gyógyszerrel együtt tartsa tiszta, biztonságos helyen.

Ha az előírtnál több VFEND-et vett be

Ha az előírtnál több VFEND szuszpenziót vett be (vagy másvalaki vette be az Ön szuszpenzióját), azonnal kérjen orvosi segítséget, vagy azonnal menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. A VFEND szuszpenziós palackot vigye magával. Az előírtnál több VFEND bevétele esetén a normálistól eltérő, fokozott fényérzékenységet észlelhet.

Ha elfelejtette bevenni a VFEND-et

Fontos, hogy a VFEND szuszpenziót rendszeresen, naponta ugyanabban az időben vegye be. Ha egy adagot elfelejt bevenni, a következőt a megfelelő időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a VFEND szedését

Bebizonyosodott, hogy nagymértékben fokozza a gyógyszer hatásosságát, ha minden adagot bevesz a megfelelő időben. Ezért, amíg kezelőorvosa le nem állítja a kezelést, fontos, hogy a VFEND-et pontosan, a fentiek szerint szedje.

A VFEND-et addig alkalmazza, amíg kezelőorvosa előírja Önnek. Ez nagyon fontos, mert ha korábban hagyja abba a kezelést, a fertőzés esetleg nem gyógyul meg. A csökkent ellenállóképességű vagy súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében hosszú kezelésre lehet szükség a fertőzés kiújulásának megakadályozására.

Amikor kezelőorvosa a VFEND kezelés abbahagyását határozza el, nem szabad semmilyen hatást éreznie.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha mellékhatás jelentkezik, általában enyhe lefolyású és átmeneti szokott lenni. Néhány mellékhatás azonban súlyos is lehet, és orvosi ellátást tehet szükségessé.

Súlyos mellékhatások – Hagyja abba a VFEND szedését és azonnal keresse fel kezelőorvosát

- Bőrkiütés,
- Sárgaság; a májműködést ellenőrző vérvizsgálati eredmények megváltozása,
- Hasnyálmirigy-gyulladás.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- Látáskárosodás (látás megváltozása, beleértve a következőket: homályos látás, színek megváltozása, a fényérzékeléssel szembeni kóros intolerancia, színvaktság, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, farkasvaktság, szemtekereztetés, szikralátás, aura (rövid ideig tartó látótérkiesés, villogó, fényes pontok vagy színes cikkcakkos vonalak látása), csökkent látásélesség, látási fényesség változása, a szokásos látótér valamely részének kiesése, úszkáló foltok a látótérben)
- Láz
- Bőrkiütés
- Émelygés, hányás, hasmenés
- Fejfájás
- A végtagok dagadása
- Gyomorfájdalom
- Légzési nehézség
- Májenzimek emelkedése

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Arcüreggyulladás, ínygyulladás, hidegrázás, gyengeség
- A vörösvértestek (néha immunrendszerrel kapcsolatos) és/vagy fehérvérsejtek (néha lázzal kísérve) bizonyos típusainak – esetenként súlyosan – csökkent száma, a vér alvadását elősegítő sejtek – amelyeket vérlemezkének hívnak – csökkent száma
- Alacsony vércukorszint, alacsony káliumszint a vérben, alacsony nátriumszint a vérben
- Szorongás, depresszió, zavartság, nyugtalanság, álmatlanság, hallucinációk
- Görcsök, remegés vagy akaratlan izommozgás, a bőr bizsergése vagy rendellenes tapintásérzés, izomtónus-fokozódás, álmoság, szédülés
- Vérzés a szemben
- Szívritmuszavarok, beleértve a nagyon gyors szívverést, nagyon lassú szívverést, ájulás
- Alacsony vérnyomás, vénagyulladás (amely vérrögképződéssel járhat együtt)
- Heveny légzési nehézségek, mellkasi fájdalom, arcduzzanat (száj-, ajak- és szem körüli duzzanat), folyadékfelhalmozódás a tüdőben
- Székrekedés, emésztési zavar, az ajkak gyulladása
- Sárgaság, májgyulladás, májkárosodás
- Bőrkiütés, ami a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet, és amely sima, piros területként jelenik meg a bőrön, kisméretű, majd egymással egyesülő hólyagokkal borítva, bőrvörösség
- Viszketés
- Hajhullás
- Hátfájdalom
- Veseelégtelenség, véres vizelet, a vesefunkciós vizsgálatok eredményeinek megváltozása
- Napégés vagy súlyos bőrreakció fény vagy napfény hatására
- Bőrrák

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Influenzaszerű tünetek, a tápcsatorna irritációja és gyulladása, a tápcsatorna gyulladása, amely antibiotikum által okozott hasmenéshez vezet, a nyirokerek gyulladása

- A hasüreg falát belülről borító, a hasi szerveket körülvevő vékony szövet gyulladása
- Megnövekedett nyirokcsomók (néha fájdalmas), csontvelő-elégtelenség, megnövekedett eozinofilszám
- Mellékvesekéreg csökkent működése, pajzsmirigy-alulműködés
- Kóros agyműködés, Parkinson-szerű tünetek, a kezekben vagy lábakban zsibbadást, fájdalmat, bizsergést vagy égő érzést okozó idegkárosodás
- Egyensúly- vagy koordinációs problémák
- Az agy duzzanata
- Kettős látás, súlyos szemproblémák, beleértve: a szem és a szemhéj fájdalma és gyulladása, kóros szemmozgás, látóideg-károsodás, ami látáskárosodást okozhat, szemlencseduzzanat
- Tapintásérzés csökkenése
- Kóros ízérzékelés
- Hallásproblémák, fülcsengés, forgó jellegű szédülés
- Bizonyos belső szervek (pl. hasnyálmirigy, patkóbél) gyulladása, a nyelv duzzanata és gyulladása
- Megnagyobbodott máj, májkárosodás, epehólyag-betegség, epekövek
- Ízületi gyulladás, a bőr alatti erek gyulladása (ami vérrögződéssel is társulhat)
- Vesegyulladás, fehérje a vizeletben, vesekárosodás
- Nagyon gyors szívverés vagy néhány kimaradó szívverés, néha szabálytalan elektromos impulzusokkal
- Rendellenes elektrokardiogram (EKG)
- Koleszterinszint emelkedése a vérben, húgysavszint emelkedése a vérben
- Allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve egy életveszélyes bőrbetegséget, amely fájdalmas hólyagokat és sebeket okoz a bőrön és a nyálkahártyákon, különösen a szájban, bőrgyulladás, csalánkiütés, bőrpír és irritáció, a bőrön vörös és lilás elszíneződések, melyeket a vérlemezkesszám csökkenése okozhat, ekcéma
- Reakció az infúzió helyén
- Allergiás reakció vagy túlzott mértékű immunválasz
- A csontot körülvevő szövet gyulladása

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Pajzsmirigy túlműködés
- Az agyműködés romlása, ami a májbetegség súlyos szövődménye
- A látóidegben lévő rostok többségének elvesztése, a szaruhártya homályossága, akaratlan szemmozgás
- Hólyagképződéssel járó fényérzékenység
- Olyan betegség, amely során a szervezet immunrendszere megtámadja a perifériás idegrendszer részeit
- Szívritmuszavarok vagy a szív elektromos ingerületvezetésének zavarai (néha életveszélyes)
- Életveszélyes allergiás reakció
- Véralvadási rendszer betegsége
- Allergiás bőrreakciók (néha súlyosak), beleértve a következőket: a bőr, a bőr alatti szövet, a nyálkahártyák és a nyálkahártya alatti szövet gyors duzzanata (ödéma), viszkető vagy fájó, megvastagodó és pirossá váló területek a bőrön, ezüstös pikkelyes hámlással kísérvé, a bőr és a nyálkahártyák irritációja, életveszélyes bőrbetegség, amelynek hatására a bőr legkülső rétege (a felhám) nagy területen leválik az alatta lévő bőrrétegekről
- Kisméretű, száraz, pikkelyesen hámló bőrfoltok, néha vastag tűskékkel vagy „szarvakkal”

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg

- Szeplők és pigmentált foltok

Egyéb jelentős mellékhatások, amelyeknek nem ismert az előfordulási gyakorisága, de megjelenésük esetén azonnal értesíteni kell a kezelőorvost:

- Pirosas, hámló foltok vagy gyűrű alakú bőrelváltozások, amelyek a kután lupusz eritematózus nevű autoimmun betegség tünetei lehetnek

Ismert, hogy a VFEND károsíthatja a májat és a vesét, kezelőorvosának vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és a veseműködést. Jelezze kezelőorvosának, ha gyomorpanaszai vannak, vagy ha székletének állaga megváltozik.

Bőrrák eseteit jelentették olyan betegeknél, akik hosszan tartó VFEND-kezelésben részesültek.

Gyermekek esetében gyakrabban tapasztaltak fény vagy napfény hatására kialakuló napégést vagy súlyos bőrreakciót. Ha Önél, illetve gyermekénél bőrproblémák jelentkeznek, kezelőorvosa beutalhatja Önt vagy gyermekét egy bőrgyógyászhoz, aki a konzultáció után dönthet úgy, hogy Önnek vagy gyermekének rendszeres kontrollvizsgálatra kell járnia. A májenzimek emelkedését is gyakrabban figyelték meg gyermekek esetében.

Ha ezen mellékhatások bármelyikét tartósan tapasztalja vagy kellemetlennek érzi, kérjük jelezze kezelőorvosának.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a VFEND-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Por belsőleges szuszpenzióhoz: elkészítés előtt 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) tárolandó.

Az elkészített szuszpenzió:

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

Az eredeti tartályban tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

A megmaradt szuszpenziót az elkészítés után 14 nappal ki kell dobni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a VFEND?

- A készítmény hatóanyaga a vorikonazol. Minden palack 45 g port tartalmaz, amelyből a javasolt vízmennyiség hozzáadásával 70 ml szuszpenzió készíthető el. Az elkészített szuszpenzió 1 ml-e 40 mg vorikonazol tartalmaz. (lásd 3. fejezet: Hogyan kell alkalmazni a VFEND-et)

- Egyéb összetevők: szacharóz, kolloid szilícium-dioxid, titán-dioxid, xantán gumi, trinátrium-citrát, nátrium-benzoát, citromsav, természetes narancs aroma (lásd 2. pont, A VFEND 40 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz szacharózt, benzoátsót (nátrium-benzoát) és nátriumot tartalmaz).

Milyen a VFEND külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A VFEND fehér-törtfehér por belsőleges szuszpenzióhoz, amely az elkészítés után fehér-törtfehér, narancsízű szuszpenziót eredményez.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.