

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voriconazole Hikma 200 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg vorikonazol injekciós üvegenként.

Feloldást követően az oldat milliliterenként 10 mg vorikonazolt tartalmaz. A feloldás után nyert oldatot felhasználás előtt tovább kell hígítani.

Ismert hatású segédanyag

217,6 mg nátrium injekciós üvegenként.

3200 mg ciklodextrint tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz (por infúzióhoz).

Fehér vagy csaknem fehér liofilizált pogácsa.

A feloldott oldat pH értéke 4,0-7,0.

Ozmolaritás: 500±50 mOsm/ttkg

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A vorikonazol széles spektrumú, triazol típusú, gombaelleni szer, amely felnőtteknél és 2 éves vagy idősebb gyermekeknél az alábbi javallatokban alkalmazható:

- Invazív aspergillosis kezelése.
- Candidaemia kezelése nem neutropeniás betegeknél.
- Súlyos, flukonazolra rezisztens invazív *Candida* fertőzések (beleértve *C. krusei*) kezelése.
- *Scedosporium* spp. és *Fusarium* spp. által okozott súlyos gombás fertőzések kezelése.

A vorikonazolt 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, pl. 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 vorikonazol oldatos infúziót maximum 3 mg/ttkg/óra sebességgel ajánlott beadni, 1-3 óra alatt.

Kezelés

Felnőttek

Voriconazole Hikma 200 mg por oldatos infúzióhoz készítmény kizárólag intravénásan adható be. Más gyártóktól a vorakonazol *per os* gyógyszerformái is rendelkezésre állnak.

A kezelést intravénásan és *per os* adott vorikonazol 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

* Más gyártóktól a vorakonazol különböző dózisé, *per os* gyógyszerformái is rendelkezésre állnak..

**15 éves és annál idősebb betegekre is vonatkozik.

A kezelés időtartama

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

Dózismódosítás (felnőttek)

Amennyiben 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 dózisé kezelését, 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-<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 ezeknél a fiatal serdülőknél a vorikonazol inkább a gyermekekéhez, mint a felnőttekéhez hasonló módon metabolizálódhat.

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)

* Más gyártóktól a vorakonazol *per os* gyógyszerformái is rendelkezésre állnak..

Megjegyzés: 112, immunhiányos, 2-<12 éves korú gyermek, valamint 26, immunhiányos 12-<17 éves 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.

Minden más serdülő (12-14 év között és ≥ 50 kg; 15-17 év között testtömegtől függetlenül)

A vorikonazolt úgy kell adagolni, mint a felnőtteknél.

Dózismódosítás [gyermekek (2 és 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-os léptékenként lehet emelni. Ha a beteg nem tolerálja a kezelést, az intravénás dózist fokozatosan, lépésenként 1 mg/ttkg-os léptékenként lehet csökkenteni.

Alkalmazását 2 és 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

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

Efavirenz adható vorikonazollal együtt, ha a vorikonazol fenntartó dózisát 12 óránként 400 mg-ra emelik, és az efavirenz dózisát 50%-kal, például napi egyszeri 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

Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) az intravénás vivőanyag – nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin - felhalmozódása figyelhető meg. Ezeknek a betegeknek a vorikonazolt per os kell adagolni, kivéve, ha a betegre vonatkozó előnyök és hátrányok elemzése alátámasztja a vorikonazol intravénás alkalmazását. Ezenél a betegeknél a szérumban 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, a nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin hemodialízis clearance-e 55 ml/perc.

Májkárosodásban

A normál telítő dózis adása javasolt, a fenntartó dózist azonban a felére kell csökkenteni a vorikonazzal 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) szenvedő betegeknél.

Csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a vorikonazol biztonságosságáról a kóros májfunkciós vizsgálati eredményű betegek esetében [az aszpartát-transzamináz (ASAT), az alanin-transzamináz (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 vorikonazol 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 nincs az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A Voriconazole Hikma 200 mg oldatos infúzióhoz való port fel kell oldani és hígítani (lásd 6.6 pont), az intravénás infúzióban történő alkalmazás előtt. Tilos bolus injekcióban adni.

4.3 Ellenjavallatok

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

A vorikonazol együttdása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, melyek metabolizmusa nagymértékben függ a CYP3A4-től, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes reakciókkal jár (lásd 4.5 pont):

- terfenadin, asztemizol
- ciszaprid
- pimozyd, lurazidon
- kinidin
- ivabradin
- ergot alkaloidok (például ergotamin, dihidroergotamin)

- szilofimusz
- naloxegol
- tolvaptán
- finerenon
- venetoklax Együttadása venetoklaxszal a venetoklax adagolásának kezdetén, illetve a venetoklax dózistitrlási szakasza alatt ellenjavallt.

A vorikonazol együttadása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, amelyek indukálják a CYP3A4-et, és jelentős mértékben csökkentik a vorikonazol plazmakoncentrációját.

Együttadása rifampicinnel, karbamazepinnel, hosszú hatású barbiturátokkal – például fenobarbitállal – és közönséges orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) (lásd 4.5 pont).

- Efavirenz:

Standard dózisú vorikonazol és naponta egyszer 400 mg-os vagy annál nagyobb dózisú efavirenz együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.5 pont). A vorikonazol és a kisebb dózisú efavirenz együttalkalmazására vonatkozó információt lásd a 4.4 pontban.

- Ritonavir:

Együttadása nagy dózisú ritonavirral (naponta kétszeri 400 mg vagy ennél nagyobb dózis esetén) ellenjavallt (lásd 4.5 pont). A vorikonazol és a kisebb dózisú ritonavir együttalkalmazására vonatkozó információt lásd a 4.4 pontban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlerzékenység

Kellő körültekintés szükséges, ha a Voriconazole Hikma-t olyan betegeknek rendelik, akik más azolokra túlerzékenyek (lásd még 4.8 pont).

A kezelés időtartama

Az intravénás gyógyszerformával végzett kezelés időtartama ne haladja meg a 6 hónapot. (lásd 5.3 pont).

Cardiovascularis rendszer

A vorikonazol-kezelés a QTc-szakasz megnyúlásával járhat együtt. Ritkább esetekben *torsade de pointes* kialakulásáról is beszámoltak olyan, vorikonazolt szedő betegeknél, 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
- Fennálló szimptomatikus arrhythmia
- Egyidejűleg szedett, ismert QTc-szakasz megnyúlást okozó gyógyszerek. Elektrolit-zavarok, úgymint hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypocalcaemia esetén a vorikonazol-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során az elektrolit értékeket folyamatosan monitorozni és szükség esetén korrigálni kell (lásd 4.2 pont). Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálat során egyszeri dózisú, a szokásos napi vorikonazol dózis négyszeresének QTc-szakaszra gyakorolt hatását vizsgálták. Egyetlen vizsgálati alanyál sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec küszöböt (lásd 5.1 pont).

Infúzióval összefüggő reakciók

Infúzióval összefüggő reakciókat, elsősorban a bőr kivörösödését és hányingert figyeltek meg az intravénás vorikonazol gyógyszerforma beadása közben. A tünetek súlyosságától függően a kezelés megszakítását is fontolóra kell venni (lásd 4.8 pont).

Májtoxicitás

A klinikai vizsgálatok során a vorikonazol-kezelés alatt súlyos májreakciók (beleértve a klinikailag manifeszt hepatitist, cholestasist és fulmináns ill. fatális májelégtelenséget is) fordultak elő. Reaktív jelenségek elsősorban súlyos alapbetegségben (túlnyomórészt rosszindulatú hematológiai kórképekben) szenvedőknél fordultak elő. Átmeneti reaktív elváltozások, beleértve a hepatitist és sárgaságot, más azonosítható rizikófaktorral nem rendelkező betegek esetében is előfordultak. A májfunkciós zavarok a kezelés felfüggesztésekor általában reverzibilisnek bizonyultak (lásd 4.8 pont).

Májfunkció ellenőrzése

A vorikonazolt kapó betegeknél gondosan ellenőrizni kell a hepatotoxicitást. A klinikai teendők közé kell tartoznia a vorikonazol-kezelés kezdetekor, valamint a kezelés első hónapjában legalább hetente a májfunkció laboratóriumi ellenőrzése (különösen az ASAT és az ALAT). A kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie, amennyiben azonban 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 Voriconazole Hikma-val végzett kezelést, kivéve, ha a kezelés beteget érintő előnyei és kockázatai az orvosi megítélés szerint indokolják a kezelés folytatását.

A májfunkciót gyermekeknél és felnőtteknél is egyaránt monitorozni kell.

Súlyos dermatológiai mellékhatások

- Fototoxicitás

Emellett a Voriconazole Hikma 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 VORICONAZOLE HIKMA-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 karcinóma (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 Voriconazole Hikmaadásának abbahagyása és más gombaellenes szer alkalmazása mérlegelendő. Ha a Voriconazole Hikma-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 Voriconazole Hikma-kezelést le kell állítani (lásd a Hosszan tartó kezelés részénél).

- Súlyos bőrreakciók

A vorikonazol alkalmazásával kapcsolatban súlyos bőrreakciókat (severe cutaneous adverse reaction - SCAR), például 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 kiütések jelennek meg rajta, és a laesiók progressziója esetén a Voriconazole Hikma 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-elégtelenség gel vagy anélkül.

A hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budeszolidot 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 Voriconazole Hikma-expozíció korlátozásának érdekében az orvosoknak mérlegelniük kell a gyógyszer szükségességét (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Hosszan tartó Voriconazole Hikma-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 alkalikus foszfátszint 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 Voriconazole Hikma adásának abbahagyása mérlegelendő (lásd 4.8 pont).

Látással kapcsolatos mellékhatások

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

Veseműködéssel kapcsolatos mellékhatások

Vorikonazollal 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 monitorozása

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, haematopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) a közelmúltban] szoros ellenőrzése szükséges a vorikonazol-kezelés alatt. 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 állapították meg (lásd 4.8 és 5.1 pontok). A vorikonazol 2 éves vagy idősebb gyermekek számára javallott. 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 gyermekeknél, 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 körében magasabb a fototoxikus reakciók gyakorisága. Mivel SCC kialakulásáról beszámoltak, szigorú fényvédelmi intézkedések szükségesek ebben a betegpopulációban. Azoknál a gyermekeknél, akiknél a napfény öregítő hatása által okozott elváltozások – pl. anyajegy és szeplők – jelentek meg, a napfény kerülése 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 potens CYP450-enziminduktor)

A fenitoin vorikonazzal történő együttadásakor a fenitoinszint gondos monitorozása javasolt. 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 efavirenzzel egyidejűleg adják, a vorikonazol adagját 12 óránként 400 mg-ra kell emelni és az efavirenz adagját 24 óránként 300 mg-ra kell 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 dózisének 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, kivéve, ha a betegre vonatkozó előny/kockázat értékelése indokolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Everolimusz (CYP3A4-szubsztrát, Pgp-szubsztrát)

Vorikonazol és everolimusz egyidejű alkalmazása nem javasolt, mert a vorikonazol várhatóan jelentősen megnöveli az everolimusz koncentrációját. Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy ilyen helyzetben megfelelő adagolási javaslatot lehessen tenni (lásd 4.5 pont).

Metadon (CYP3A4-szubsztrát)

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

Rövid hatású opioidok (CYP3A4-szubsztrátok)

Vorikonazollal történő egyidejű alkalmazás esetén megfontolandó az alfentanil, fentanil és egyéb, az alfentanilhoz hasonló szerkezetű és a CYP3A4 által metabolizált rövid hatású opioidok (pl. szufentanil) dózisának csökkentése (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 együtt járó mellékhatások (köztük a légzés hosszabb ideig tartó) gyakori ellenőrzésére lehet szükség.

Hosszú hatású opioidok (CYP3A4-szubsztrát)

Vorikonazollal egyidejű alkalmazás során mérlegelni kell az oxikodon és egyéb, a CYP3A4 által metabolizált hosszú hatású opioidok (pl. hidrokodon) dózisának csökkentését. Az opioidok alkalmazásával együtt járó 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 $AUC_{0-\infty}$ -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 együtt járó mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Nátrium

Ez a gyógyszer 217,6 mg nátriumot tartalmaz készítmény injekciós, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 10,9% ának felnőtteknél.

Ciklodextrinek

Az oldatos infúzióhoz való por ciklodextrineket 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.

Közepesen súlyos – súlyos vesefunkciós zavar esetén előfordulhat a ciklodextrinek akkumulációja.

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 induktori növelhetik, illetve csökkenthetik a vorikonazol plazmakoncentrációját és a vorikonazol növelheti azoknak az anyagoknak 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).

Egyéb jelzés hiányában a gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó vizsgálatokat egészséges felnőtt férfi önkéntesekkel végezték, a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig többszöri adagolást alkalmazva, naponta kétszer 200 mg per os vorikonazzal. 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 anyagok szintjét (egyes antihisztaminok, kinidin, ciszaprid, pimoizid és ivabradin), akkor az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd alább, illetve 4.3 pont).

Kölsönhatás táblázat

Az alábbi táblázat a vorikonazol és más gyógyszerek közötti kölsönhatásokat sorolja fel, terápiás gyógyszercsoport szerint rendezve. 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 kölsönhatást mutatja. Az AUC_t , 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 kölsönhatások a következő sorrendben kerülnek ismertetésre: ellenjavallatok, a dózis módosítását és gondos klinikai és/vagy biológiai monitorozást igénylők, és végül a farmakokinetikailag nem jelentős kölsönhatások, de amelyeknek klinikai jelentőségük lehet ezen a terápiás területen.

Gyógyszer	Kölsönhatás Mértaniátlag-változások (%)	Együttes alkalmazást érintő javaslatok
<i>Antacidumok</i>		
Cimetidin (400 mg naponta kétszer) <i>[nem specifikus CYP450-inhibitor és emeli a gyomor pH-t]</i>	Vorikonazol C_{max} $\uparrow$ 18% Vorikonazol AUC_t $\uparrow$ 23%	Dózismódosításra nincs szükség.

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 protonpumpagátlók metabolizmusát is gátolhatja és ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját is megnövelheti.	A vorikonazol dózisának módosítására nincs szükség. A vorikonazol-kezelés kezdetén a 40 mg és afeletti dózisban már omeprazolt kapó betegeknél az omeprazol dózisát a felére javasolt csökkenteni.
Ranitidin (150 mg naponta kétszer) [növeli a gyomor pH-t]	Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Arrhythmia elleni gyógyszerek		
Digoxin (naponta egyszer 0,25 mg) [P-gp-szubsztrát]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Kinidin [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a kinidin emelkedett plazmakoncentrációja a QTc-szakasz megnyúlásához és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Antibakteriális gyógyszerek		
Flukloxacillin [CYP45-induktor]	Jelentősen csökkent vorikonazol-plazmakoncentrációkat jelentettek.	Ha a vorikonazol és a flukloxacillin együttes alkalmazása nem kerülhető el, figyelemmel kell kísérni a vorikonazol hatásosságának potenciális csökkenését (pl. terápiás gyógyszerszint-monitorozás útján); szükség lehet a vorikonazol dózisának emelésére.
Makrolid antibiotikumok Azitromicin (naponta egyszer 500 mg) Eritromicin (naponta kétszer 1 g) [CYP3A4-inhibitor]	Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} és AUC_{τ} ↔ A vorikonazolnak sem az eritromicinre, sem az azitromicinre gyakorolt hatása nem ismert.	Dózismódosításra nincs szükség.

Rifabutin [erős CYP450-induktor] Naponta egyszer 300 mg Naponta egyszer 300 mg (naponta kétszer 350 mg vorikonazollal együtt alkalmazva)* Naponta egyszer 300 mg (naponta kétszer 400 mg vorikonazollal együtt alkalmazva)*	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) észlelése érdekében gondos ellenőrzés javasolt.
Rifampicin (naponta egyszer 600 mg) [erős CYP450-induktor]	Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol AUC_τ ↓ 96%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Daganatellenes gyógyszerek		
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 EKGmonitorozás javasolt (lásd 4.4 pont).
Tretinoin [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a tretinoin koncentrációját és fokozhatja a mellékhatások (pseudotumor cerebri, hypercalcaemia) kockázatát..	A vorikonazol-kezelés alatt és annak abbahagyása után is javasolt a tretinoin dózisának módosítása.
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 a szoros klinikai monitorozás (lásd 4.4 pont).
Venetoklax [CYP3A-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen 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 az alkalmazási előírás utasításai szerint; szoros monitorozás javasolt a toxicitás jelei tekintetében.

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 együttadás alatt meg kell fontolni a vinka alkaloidok dózisának csökkentését.
Véralvadásgátlók		
Warfarin (30 mg egyszeri dózis együttadva naponta kétszer 300 mg vorikonazollal) [CYP2C9-szubsztrát]	A protrombinidő maximális növekedése megközelítőleg kétszeres volt.	A protrombinidő és egyéb megfelelő antikoagulációs vizsgálati eredmények gondos ellenőrzése javasolt, és az antikoagulánsok dózisát az eredményeknek megfelelően módosítani kell.
Egyéb orális kumarinszármazékok (többek között, de nem kizárólag: fenpropakumon, acenokumarol) [CYP2C9- és CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol növelheti a kumarinszármazékok plazmakoncentrációját és ezért a protrombinidőt is.	
Antikonvulzív gyógyszerek		
Karbamazepin és hosszú hatású barbiturátok (többek között, de nem kizárólag: fenobarbitál, 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)
Fenitoin [CYP2C9-szubsztrát és erős CYP450-induktor]		A vorikonazol és fenitoin együttes alkalmazása kerülendő, kivéve, ha az előny meghaladja a kockázatot. A fenitoin plazmaszintjének gondos ellenőrzése javasolt.
Naponta egyszer 300 mg	Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69%	
Naponta egyszer 300 mg (naponta kétszer 400 mg vorikonazollal együtt alkalmazva)*	Fenitoin C_{max} ↑ 67% Fenitoin AUC_{τ} ↑ 81% Naponta kétszer 200 mg vorikonazolhoz képest, Vorikonazol C_{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39%	A fenitoin alkalmazható a vorikonazollal egyidejűleg, ha a vorikonazol fenntartó dózisát intravénásan naponta kétszeri 5 mg/ttkg-ra, vagy per os naponta kétszer 200 mg-ról 400 mg-ra (40 kg alatti betegek esetében naponta per os kétszer 100 mg-ról kétszer 200 mg-ra) emelik (lásd 4.2 pont).
Antidiabetikumok		
Szulfonilurea-származékok (többek között, de nem kizárólag: tolbutamid, glipizid és gliburid) [CYP2C9-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a szulfonilureaszármazékok plazmaszintjét és ezért hypoglykaemiát okozhat.	A vércukorszint gondos ellenőrzése javasolt. Az együttadás alatt meg kell fontolni a szulfonilurea-származékok dózisának csökkentését.

Gombaellenes gyógyszerek		
Flukonazol (naponta egyszer 200 mg) [CYP2C9-, CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor]	Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} nincs meghatározva Flukonazol AUC_{τ} nincs meghatározva	A vorikonazol és flukonazol azon, csökkentett dózisait és/vagy alkalmazási gyakoriságát, ami ezt a hatást kiküszöbölhetné, nem határozták meg. A vorikonazzal együttjáró mellékhatások monitorozása ajánlott, ha a vorikonazolt a flukonazolt követően alkalmazzák.
Antihisztaminok		
Asztemizol [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, az asztemizol emelkedett plazmakoncentrációja a QTc-szakasz megnyúlásához és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Terfenadin [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a terfenadin emelkedett plazmakoncentrációja a QTc-szakasz megnyúlásához és ritka esetben <i>torsades de pointes</i> -hoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
HIV-ellenes gyógyszerek		
Indinavir (800 mg naponta háromszor) [CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Ritonavir (proteáz-inhibitor) [erős CYP450-induktor; CYP3A4-inhibitor és -szubsztrát]		
Nagy dózis (naponta kétszer 400 mg)	Ritonavir C_{max} és AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82%	A vorikonazol és a nagy dózisú ritonavir (naponta kétszer 400 mg és annál nagyobb adag) együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Alacsony dózis (naponta kétszer 100 mg)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonazol C_{max} ↓ 24% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39%	Vorikonazol és az alacsony dózisú ritonavir (naponta kétszer 100 mg) együttes alkalmazása kerülendő, hacsak az előnykockázat arány értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását.
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 azt mutatják, hogy a vorikonazol gátolhatja a HIV-proteáz-gátlók metabolizációját és azt, hogy a vorikonazol metabolizációját gátolhatja a HIV-proteáz-gátlók.	Együttadásakor szoros monitorozás szükséges az esetleges gyógyszer-toxicitás vagy hatáselmaradás észlelése érdekében, és szükséges lehet a dózis módosítása.

Efavirenz (nem nukleozid reverztranszkriptáz-gátló, (NNRTI)) [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 dóziséű vorikonazol és naponta egyszer 400 mg vagy azt meghaladó dóziséű efavirenz egyúttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A vorikonazolt egyútt lehet adni efavirenzzel, ha a vorikonazol fenntartó adagját naponta kétszer 400 mg-ra emelik, és az efavirenz adagját naponta egyszeri 300 mg-ra csökkentik. Ha a vorikonazol-kezelést abbahagyják, az efavirenz kezdeti adagját vissza kell állítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).
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 az 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.	Egyúttadásakor szoros monitorozás szükséges az esetleges gyógyszer-toxicitás vagy hatáselmaradás észlelése érdekében, és szükséges lehet a dózis módosítása.
Antipszichotikumok		
Lurazidon [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a lurazidon plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Pimozid [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a pimozid emelkedett plazmakoncentrációja a QTc-szakasz megnyúlásához és ritka esetben <i>torsades de pointes</i>-hoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Vírusellenes gyógyszerek		
Letermovir [CYP2C9- és CYP2C19-induktor]	Vorikonazol C_{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44% Vorikonazol C_{12} ↓ 51%	Ha a vorikonazol és a letermovir egyúttes alkalmazása nem kerülhető el, monitorozás szükséges a vorikonazol esetleges hatásosságcsökkenésének észlelése érdekében.

Benzodiazepinek		
[CYP3A4-szubsztrátok] Midazolám (egyetlen 0,05 mg/ttkg-os iv. adagban) Midazolám (egyetlen 7,5 mg-os <i>per os</i> adagban) Egyéb benzodiazepinek (többek között, de nem kizárólag: triazolám, alprazolám)	Egy független, publikált tanulmányban, Midazolám $AUC_{0-\infty} \uparrow$ 3,7-szeres Egy független, publikált tanulmányban, Midazolám $C_{max} \uparrow$ 3,8-szeres Midazolám $AUC_{0-\infty} \uparrow$ 10,3-szeres Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli a CYP3A4 által metabolizált egyéb benzodiazepinek plazmaszintjét, ami a szedatív hatás megnyúlásához vezethet.	Meg kell fontolni a benzodiazepinek dózisának csökkentését.
Cardiovascularis gyógyszerek		
Ivabradin [CYP3A4-szubsztrátok]	Bár nem vizsgálták, az ivabradin emelkedett plazmakoncentrációja a QTc-szakasz megnyúlásához és ritka esetben torsades de pointeshoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Cisztás fibrózis transzmembrán konduktanciaregulátor potenciátorai		
Ivakaftor [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg növeli az ivakaftor plazmakoncentrációját a mellékhatások fokozott kockázata mellett.	Javasolt az ivakaftor dózisának csökkentése.
Ergotszármazékok		
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)
A gyomor-bél rendszer motilitására ható gyógyszerek		
Ciszaprid [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a ciszaprid emelkedett plazmakoncentrációja a QTc-szakasz megnyúlásához és ritka esetben <i>torsades de pointes</i>-hoz vezethet.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Gyógynövénykészítmények		
Közönséges orbáncfű [CYP450-induktor; P-gp-induktor] naponta háromszor 300 mg (együttadva egyszeri 400 mg vorikonazollal)	Egy független, publikált tanulmányban, Vorikonazol $AUC_{0-\infty} \downarrow$ 59%	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

Immunszuppresszánsok		
[CYP3A4-szubsztrátok]		
Ciklosporin (stabil állapotú vesetranszplantált betegeknél tartós ciklosporin-kezelésben)	Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUC_{τ} ↑ 70%	A vorikonazol-kezelés kezdetekor ciklosporint kapó betegeknél a ciklosporin dózisának felére csökkentése és a ciklosporin-szint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett ciklosporin-szintet nephrotoxicitással hozták összefüggésbe. <u>A vorikonazol-kezelés befejezésekor a ciklosporin-szintet gondosan ellenőrizni, és a dózist szükség szerint emelni kell.</u>
Everolimusz <i>[P-gp-szubsztrát is]</i>	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).
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).
Takrolimusz (0,1 mg/ttkg egyszeri dózis)	Takrolimusz C_{max} ↑ 117% Takrolimusz AUC_t ↑ 221%	A vorikonazol-kezelés kezdetekor takrolimuszt kapó betegeknél a takrolimusz dózisának harmadára való csökkentése és a takrolimusz-szint gondos ellenőrzése javasolt. A megemelkedett takrolimuszszintet nephrotoxicitással hozták kapcsolatba. <u>A vorikonazol-kezelés befejezésekor a takrolimusz-szintet gondosan ellenőrizni, és a dózist szükség szerint emelni kell.</u>
Mikofenolsav (1 g egyszeri dózis) <i>[[UDP-glükuronil-transzferázszubsztrát]</i>	Mikofenolsav C_{max} ↔ Mikofenolsav AUC_t ↔	Dózismódosításra nincs szükség.
Lipidszintcsökkentő gyógyszerek / HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok		
Sztatinok (pl. lovasztatin) <i>[CYP3A-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.
Nem szteroid szelektív mineralokortikoidreceptor- (MR-) antagonisták		

Finerenon [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a finerenon plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok)		
[CYP2C9-szubsztrátok] Ibuprofén (400 mg egyszeri dózis) Diklofenák (50 mg egyszeri dózis)	S-ibuprofén C_{max} ↑ 20% S-ibuprofén $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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.
Opioidok		
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 csökkentését meg kell fontolni. Az opioidokhoz társuló mellékhatások észlelése érdekében gyakori ellenőrzés javasolt.
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 – észlelése érdekében folyamatos monitorozás ajánlott az együttadás során. Szükséges lehet a metadon dózisának csökkentése.
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-szoros	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 észlelése érdekében hosszabb ideig tartó és gyakori ellenőrzés javasolt.
Opioidreceptor-antagonisták		
Naloxegol [CYP3A4-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a naloxegol plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (see section 4.3)
Orális fogamzásgátlók		
Orális fogamzásgátlók* [CYP3A4-szubsztrát; CYP2C19-inhibitor] Noretiszteron/etinilösztadiol (1 mg/0,035 mg naponta egyszer)	Etinilösztadiol C_{max} ↑ 36% Etinilösztadiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretiszteron C_{max} ↑ 15% Noretiszteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Az orális fogamzásgátlókkal, valamint a vorikonazzal összefüggő mellékhatások észlelése érdekében gyakori ellenőrzés javasolt.

Szteroidok		
Kortikoszteroidok		
Prednizolon (60 mg egyszeri dózis) [CYP3A4-szubsztrát]	Prednizolon C _{max} ↑ 11% Prednizolon AUC _{0-∞} ↑ 34%	Dózismódosításra nincs szükség. A hosszan tartó vorikonazol- és kortikoszteroid- (beleértve az inhalációs kortikoszteroidokat, pl. budeszonidot és intranasális kortikoszteroidokat) kezelésben részesülő betegeket gondosan monitorozni kell mellékvesekéreg-károsodás tekintetében mind a kezelés alatt, mind a vorikonazol-kezelés leállításakor (lásd 4.4 pont).
Vazopresszinreceptor-antagonisták		
Tolvaptán [CYP3A-szubsztrát]	Bár nem vizsgálták, a vorikonazol valószínűleg jelentősen növeli a tolvaptán plazmakoncentrációját.	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

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

A Voriconazole Hikma-t tilos a terhesség alatt alkalmazni, 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 Voriconazole Hikma-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 Voriconazole Hikma mérsékelten 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

Biztonságossági profil összefoglalása

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

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a látáskárosodás, láz, kiütés, hányás, émelygés, hasmenés, fejfájás, perifériás ödéma, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, légzési distressz 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 rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg).

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

Vorikonazollal kezelt alanyoknál jelentett nemkívánatos hatások:

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 gyakori-ságú (a rendel-kezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita fertőzések		sinusitis	pseudo- membranous 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)*,**			

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 gyakori-ságú (a rendel-kezésre álló adatokból nem állapítható meg)
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, ízérzékszavar	hepaticus encephalopathia, Guillain–Barre szindróma, nystagmus	
Szem-betegségek 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			hallás-csökkenés, vertigo, tinnitus		

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 - < 1/1000	Nem ismert gyakori-ságú (a rendel-kezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		supra-ventricularis arrhythmia, tachycardia, bradycardia	kamra-fibrilláció, kamrai extrasystolék, kamrai tachycardia, elektro-kardiogramon QT megnyúlás, supra-ventricularis tachycardia	torsades de pointes, teljes atrio-ventricularis blokk, szárblokk, nodalis ritmus	
Érbetegségek és tünetek		hypotonia, phlebitis	thrombo-phlebitis, lymphangitis		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	respiratorikus distressz ⁹	akut légzési distressz szindróma, tüdőoedema			
Emésztő-rendszeri 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	sárgaság, cholestaticus sárgaság, hepatitis ¹⁰	máj-elégtelenség, 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*, pseudo-porphyrria, erythema multiforme, psoriasis, gyógyszerkiütés	cutan lupus erythematosus*, szeplők*, lentigo *

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 - < 1/1000	Nem ismert gyakori-ságú (a rendel-kezésre álló adatokból nem állapítható meg)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		hátfájdalom	Arthritis, periostitis*, **		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		akut vese-elégtelenség, 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 karbamid szintjének emelkedése, a vér koleszterin szintjének 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 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 nagyon 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, hosszú távú, 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, hosszú távú 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 beszámoltak hosszan tartó vizuális mellékhatásokról (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 gyógyszerert szedtek egyszerre. A kiütések többsége enyhe-közepesen súlyos volt. A vorikonazol- kezelés alatt a betegnél súlyos bőrreakciók (SCAR) alakultak ki, beleértve a Stevens-Johnson- szindrómát (SJS) (nem gyakori), 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 betegben bőrkiütések jelennek meg, szoros monitorozásra van szükség, és ha a laesiók progrediálnak, le kell állítani a Voriconazole Hikma 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 betegeknek, akik hosszantartó vorikonazol-kezelésben részesültek; ennek, mechanizmusát még nem határozták meg (lásd 4.4 pont).

Májfunkciós vizsgálatok

A vorikonazol klinikai vizsgálatai során a normálértékfelső határát több, mint 3-szorosan meghaladó (nemkívánatos eseményt nem feltétlenül okozó) transzamináz-rendellenességek 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 kóros májfunkeiós értékek a magasabb plazmakoncentrációval és/vagy dózissal hozhatóak kapcsolatba. A kóros májfunkeiós értékek az esetek túlnyomó részében normalizálódtak a kezelés során dózismódosítás nélkül vagy a dózismódosítást, illetve a kezelés megszakítását követően.

A vorikonazol egyéb súlyos alapteregségben szenvedő betegeknek kapcsolatba hozták súlyos májtoxicitás kialakulásával. Ezek között előfordult icterus, hepatitis és letális kimenetelű májelégtelenség is (lásd 4.4 pont).

Infúziós szövődmények

Anaphylactoid típusú reakciók, köztük bőrpír, láz, izzadás, tachycardia, mellkasi szorító érzés, dyspnoe, eszméletvesztés, hányinger, viszketés és bőrkiütés fordult elő egészséges személyeknél az intravénás vorikonazol készítmény adása közben. A tünetek közvetlenül az infúzió beadásának kezdetekor jelentkeztek (lásd 4.4 pont).

Profilaxis

Egy nyílt, összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, amelyben felnőtt és serdülőkorú, korábbi igazolt vagy valószínűsíthető IFI (invazív gombás fertőzés) nélküli, allogén HSCT-recipientek elsődleges profilaxisaként alkalmazott vorikonazol és itraconazol hasonlították össze, a betegek 39,3%-nál jelentették a vorikonazol nemkívánatos események miatti végleges leállítását az itraconazol 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 itraconazol kapó betegek közül 18 betegnek (7,1%).

Gyermekek és serdülők

A vorikonazol biztonságosságát 285, 2 és 12 év közötti (169), illetve 12 és 18 év közötti (119) gyermekek vizsgálták, akik profilaktikus céllal (183), illetve terápiás céllal (105) kaptak vorikonazol

klinikai vizsgálatokban. A vorikonazol biztonságosságát további 158, 2-12 éves korú gyermek részvételével vizsgálták méltányossági alapon kiterjesztett használati programok keretében. Összességében, a vorikonazol biztonságossági profilja a gyermek populációban 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 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 gyermekkorú betegeknél, mint a felnőtteknél. Egy „compassionate use” program keretében, ahol 22, 2 évnél fiatalabb beteg kapott vorikonazolt, az alábbi mellékhatásokat jelentették (nem zárható ki az összefüggés a vorikonazollal): fényérzékenységi reakció (1), arrhythmia (1), pancreatitis (1), emelkedett bilirubinérték (1), májenzimek emelkedése (1), bőrkíütés (1) és papillaoedema (1). A forgalomba hozatalt követően gyermekkorú betegeknél beszámoltak pancreatitistról.

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 dózisének 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 vivőanyag, a nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin clearance-e 55 ml/perc. Túladagolás esetén a hemodialízis segítheti a vorikonazol és a hidroxipropilbetadex 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/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 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. proliferans* 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.

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 µg /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 meghatározása érdekében mindent meg kell próbálni. Amennyiben antifungális gyógyszerekre 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 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/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 – hatékonyság 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 előnyét a hatékonyság és a túlélés vonatkozásában a hagyományos amfotericin B-hez képest egy nyílt, 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 a komparátor készítménnyel 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 szervátültetésen átesett betegeknél, valamint rosszindulatú hematológiai betegségekben, rákban ill. AIDS-ben szenvedő betegeknél.

Candidaemia nem neutropéniás betegeknél

Egy nyílt, összehasonlító vizsgálatban kimutatták a vorikonazol és amfotericin B-t követő flukonazol séma hatékonyságát 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 alanyt, az amfotericin B-t követő flukonazol csoportból 5 alanyt mikológiai 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>
A kezelés befejezése után	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 hatásossági eredményeket a korlátozott számú 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 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 esetben volt sikeres a kezelés.

A fent említett ritka fertőzésekben szenvedő, vorikonazzal kezelt betegek többségénél intolerancia alakult ki a korábbi antifungális kezelésekkel szemben, 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, 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-recipienteinek 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 kezelési szándék szerinti (MITT) csoportban 465 allogén HSCT-recipiens 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, 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 konfidencia- intervallum (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 konfidencia-intervallum (CI)
Áttöréssel IFI – 180. nap	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Sikerrel 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 konfidencia-intervallum (CI)
Áttöréssel IFI – 180. nap	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Sikerrel 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 profilaxisaként vizsgálták egy nyílt, nem összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban, olyan felnőtt, allogén HSCT-recipienteik 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 relapsusa 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 hónavnál tovább kapott vorikonazol.

Gyermekek és serdülők

Vorikonazollal kezeltek 53 2 és 18 év közötti beteget két prospektív, nyílt, 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 esophagealis candidiasist (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 12 év közötti betegeknél, és 77,8% volt (7/9) a 12 és 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 12 év közötti betegeknél, és 62,5% volt (5/8) a 12 és 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 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 esetében sem növekedett a QTc értéke ≥ 60 msec-mal az alapérték fölé. Egyetlen beteg esetében sem haladta meg a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec-os küszöböt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános farmakokinetikai jellemzők

A vorikonazol farmakokinetikáját egészséges alanyoknál, speciális csoportokban és betegeknél jellemezték. Aspergillosis veszélyének kitétt betegeknél (főként nyirok vagy vérképző szervek rosszindulatú daganatos betegségében szenvedők) 14 napon keresztül, naponta kétszer 200 mg ill. 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_{τ}). A 200 mg 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 változása nem befolyásolja.

Eloszlás

A vorikonazol eloszlási térfogata becslések szerint egyensúlyi állapotban 4,6 l/ttkg, ami arra utal, hogy a szövetekbe való eloszlás jelentős. A vorikonazol kb. 58%-a kötődik a plazmafehérjékhez. Kivételesen engedélyezett 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 összhatékonyságához.

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 kiválasztódásának előrejelzésére.

Farmakokinetika speciális 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 biztonságossági 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 12 év közötti immunszuppresszált gyermekkel és 26, 12 és 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 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 gyermek-és a felnőtt populáció 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 felnőtteknél 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 sémával kezelt felnőttekével. Ugyanakkor a felnőttekéhez képest alacsonyabb vorikonazol-expozíciót figyeltek meg néhány kis testtömegű, fiatal serdülőnél. Valószínű, hogy ezek az alanyok 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).

Vesekárosodás

Közepesen súlyos és súlyos vesefunkció károsodásban (szérum kreatininszint $> 2,5$ mg/dl) szenvedő betegeknél akkumulálódik az intravénás vivőanyag, a nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Egyszeri per os dózist (200 mg) követően az AUC_T 233%-kal magasabb volt enyhe és közepesen súlyos májcirrózisban (Child-Pugh A és B) szenvedőknél, mint ép májfunkció esetén. A vorikonazol fehérjekötődését a májfunkció 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 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 ill. karcinogénitási – vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A reprodukciós vizsgálatokban a vorikonazol humán terápiás dózissal 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, dystociát 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 hatóanyagoknál tapasztaltaknak. A humán terápiás dózisok mellett elért expozícióhoz hasonló expozíciókban a vorikonazol adása sem a hím, sem a nőstény patkányoknál nem okozott termékenység károsodást.

Az intravénás vivőanyag, a nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin (SBECD) preklinikai vizsgálatai fő hatásként a vizeletelválasztó szervrendszer hámlójának vacuolizációját valamint a máj és a tüdő macrophagjainak aktivizálódását mutatták az ismételt dózisú 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 - rácsálókban karcinogénnek bizonyult. Ezt a szennyeződést emberben is potenciális karcinogén anyagnak kell tekinteni. Ezen adatok alapján az intravénás gyógyszerformával történő kezelés ne tartson tovább 6 hónapnál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin

6.2 Inkompatibilitások

A Voriconazole Hikma nem adható infúzióként más szereléken vagy kanülön keresztül alkalmazott intravénás készítménnyel. A zsákot ellenőrizni kell, hogy a Voriconazole Hikma infúzió teljesen lefutott-e. Amikor a Voriconazole Hikma infúzió teljesen lefolyt, 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 pont). A Voriconazole Hikma 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 a Voriconazole Hikma-val végzett 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 Voriconazole Hikma-t 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

2 év.

Feloldást követően:

A feloldással nyert oldat kémiai és fizikai stabilitása 2°C és 8°C között tárolva 36 óráig igazolt.

Hígítást követően:

A hígított oldatos infúzió kémiai és fizikai stabilitása 2°C és 8°C között tárolva 36 óráig igazolt, majd további 3 órán keresztül, szobahőmérsékleten.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig történő tárolás ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, amely normál körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2°C és 8°C között (hűtőszekrényben) tárolva, kivéve, ha a feloldás ellenőrzöten és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 ml-es átlátszó, I-es típusú injekciós üveg klórbutil gumidugóval és piros polipropilén védőlappal ellátott, lepattintható rollnizott alumínium kupakkal lezárva. Kiszerelésenként 1 vagy 5 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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 port először vagy 19 ml injekcióhoz való vízzel vagy 19 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval kell feloldani, amivel 20 ml kinyerhető térfogatú, 10 mg/ml vorikonazolt tartalmazó, tiszta koncentrátumot fog biztosítani. 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 oldatos infúzió adagolását.

A 19 ml injekcióhoz való vízzel vagy 19 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval elvégzett feloldást követően az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

Ez a gyógyszer egyszeri használatra készült, a fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. Csak tiszta, részecskéktől mentes oldatot szabad felhasználni.

Beadáshoz az elkészített koncentrátum kívánt térfogatát kell hozzáadni az ajánlott kompatibilis infúzióhoz (részleteket lásd alább), úgy, hogy a vorikonazol végkoncentrációja 0,5-5 mg/ml legyen.

A 10 mg/ml-es Voriconazole Hikma koncentrátum szükséges mennyisége

Test-töme g (kg)	A Voriconazole Hikma 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)	-	-

Az elkészített oldat a következő oldószerekkel hígítható:

Nátrium-klorid 9 mg/ml-es (0,9%-os) oldatos infúzió

Nátrium-laktát elegy intravénás infúzió

5% glükóz és Ringer-laktát intravénás infúzió

5% glükóz és 0,45% nátrium-klorid intravénás infúzió

5% glükóz intravénás infúzió

5% glükózt tartalmazó, 20 mEq kálium-klorid intravénás infúzió

0,45% nátrium-klorid intravénás infúzió

5% glükóz és 0,9% nátrium-klorid intravénás infúzió

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugália

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

1x EU/1/15/1004/001

5x EU/1/15/1004/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. május 27.

A legfrissebb frissítés dátuma: 2020. március 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- 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 GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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 kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra 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

Külső doboz 1 (vagy 5) injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voriconazole Hikma 200 mg por oldatos infúzióhoz
vorikonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes injekciós üveg 200 mg vorikonazolt tartalmaz.
Feloldás után 1 ml oldat 10 mg vorikonazolt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin.
További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz
1 db injekciós üveg
5 db injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag intravénás alkalmazásra.
Használat előtt feloldandó és hígítandó.
Egyszer használatos injekciós üveg.

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

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tartandó.

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**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**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 címkéje

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

Voriconazole Hikma 200 mg por oldatos infúzióhoz
vorikonazol
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt feloldandó és hígítandó – lásd a betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Voriconazole Hikma 200 mg por oldatos infúzióhoz vorikonazol

Mielőtt elkezdni alkalmazni 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, gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Voriconazole Hikma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Voriconazole Hikma alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Voriconazole Hikma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Voriconazole Hikma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Voriconazole Hikma vorikonazol hatóanyagot tartalmaz. A Voriconazole Hikma gombás fertőzések elleni gyógyszer, amely a fertőzést okozó gombák elpusztításával vagy fejlődésük megállításával fejt ki hatását.

Az alábbi betegségekben szenvedők (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, flukonazzal (egy másik, gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer) szemben ellenálló *Candida* gombafajok okozta fertőzések,
- súlyos, *Scedosporium* gombafajok vagy *Fusarium* gombafajok (két különböző gombafaj) okozta gombás fertőzések.

A Voriconazole Hikma a betegek súlyosbodó, akár életveszélyessé váló 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 Voriconazole Hikma alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Voriconazole Hikma-t:

- 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.

Az alábbiakban felsorolt gyógyszereket tilos a Voriconazole Hikma-val végzett kezelés alatt szedni:

- terfenadin (allergia kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- asztemizol (allergia kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- ciszaprid (gyomorpanaszokra alkalmazott gyógyszer),
- pimozid (elmebetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- kinidin (szívritmuszavarokban alkalmazott gyógyszer),
- ivabradin (krónikus szívelégtelenség tüneteinek kezelésére használt gyógyszer),
- rifampicin (tüdőbaj kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- efavirenz (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer) naponta 400 mg, vagy azt meghaladó dózisban,
- karbamazepin (görcsrohamok kezelésére használt gyógyszer),
- fenobarbitál (súlyos álmatlanság és görcsrohamok kezelésére használt gyógyszer),
- ergot alkaloidok (pl. ergotamin, dihidroergotamin; migrén kezelésére),
- szírolimusz (szervátültetésen átesett betegeknél kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- ritonavir (HIV kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 400 mg vagy ennél nagyobb dózisban,
- közösleges orbáncfű (gyógynövény),
- naloxegol (a kifejezetten az opioidok csoportjába tartozó fájdalomcsillapítók – pl. morfin, oxikodon, fentanil, tramadol, kodein – által okozott székrekedés kezelésére használt gyógyszer),
- tolvaptán [alacsony vérnátriumszint (hiponatrémia) kezelésére és a vesefunkció romlásának lassítására szolgál policisztás vesebetegséggel élő betegeknél],
- lurazidon (depresszió kezelésére használt gyógyszer),
- finerenon (krónikus vesebetegség kezelésére használt gyógyszer),
- venetoklax (krónikus limfocitás leukémia [CLL] kezelésére használt gyógyszer).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Voriconazole Hikma alkalmazása 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 Voriconazole Hikma-t. Kezelőorvosának vérvizsgálatokkal kell ellenőriznie az Ön májműködését a Voriconazole Hikma- kezelés alatt.
- Ön igazoltan a következők valamelyikében szenved: szívizombántalom, szívritmuszavar, lassú szívverés vagy eltérés az elektrokardiogrammon (EKG): úgynevezett „hosszú QTc-szindróma”.

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.

A Voriconazole Hikma-val végzett kezelés alatt:

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

Ha bőrén a fent leírt rendellenességek alakulnak ki, kezelőorvosa bőrgyógyászhoz utalhatja Önt, aki a vizsgálat után dönthet úgy, fontos, hogy Ön rendszeresen felkeresse őt. A Voriconazole Hikma hosszan tartó alkalmazása esetén kismértékben fennáll a bőrrák kialakulásának kockázata.

Ha mellékvese-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 kell ellenőriznie az Ön máj- és veseműködését.

Gyermekek és serdülők

A Voriconazole Hikma 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Voriconazole Hikma

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

Néhány gyógyszer megváltoztathatja a Voriconazole Hikma hatását, illetve a Voriconazole Hikma is megváltoztathatja más gyógyszerek hatását.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszert szedi, mivel ebben az esetben lehetőség szerint kerülni kell a Voriconazole Hikma-val egyidejű kezelést:

- ritonavir (HIV kezelésére használt gyógyszer) naponta kétszer 100 mg adagban
- glaszdegib (daganatos megbetegedés kezelésére használt gyógyszer) – ha mindkét gyógyszert alkalmaznia kell, kezelőorvosa gyakran vizsgálni fogja a szívritmusát.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel ilyen esetben lehetőség szerint kerülni kell a Voriconazole Hikma-val egyidejű kezelést, vagy a vorikonazol adagjának módosítására lehet szükség:

- rifabutín (tüdőbaj kezelésére szolgáló gyógyszer). Ha Önt már rifabutinnal kezelik, ellenőrizni kell a vérképét, és figyelni kell a rifabutín mellékhatásait.
- fenitoin (epilepszia kezelésére használt gyógyszer). Ha Önt már kezelik fenitoinnal, a Voriconazole Hikma 200 mg oldatos infúzióhoz való porral történő kezelés alatt a fenitoin vérszintjét ellenőrizni kell, és szükség lehet az adagolás módosítására.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel az adag módosítására vagy ellenőrzésére lehet szükség, hogy megállapítsák, ezek a gyógyszerek és/vagy a Voriconazole Hikma eléri-e a kívánt hatást:

- warfarin és egyéb véralvadásgátlók (pl. fenprokumon, acenokumarol, amelyek lassítják a véralvadást)
- ciklosporin (szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazott gyógyszer)
- takrolimus (szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazott gyógyszer)
- szulfonilureák (pl. tolbutamid, glipizid és gliburid) (cukorbetegség kezelésére)
- sztatinok (pl. atorvasztatin, szimvasztatin) (koleszterinszint-csökkentők);
- benzodiazepinek (pl. midazolám és triazolám) (súlyos álmatlanság és stressz esetén adott gyógyszerek)
- omeprazol (fekély elleni gyógyszer)
- szájon át szedett fogamzásgátlók (ha a Voriconazole Hikma-val egyidejűleg fogamzásgátlót is szed, olyan mellékhatások léphetnek fel, mint az émelygés és menstruációs zavarok)
- vinka alkaloidok (pl. vinkrisztin és vinblasztin) (daganatos megbetegedés kezelésére alkalmazott gyógyszerek)

- 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)
- úgynevezett nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (pl. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (HIV fertőzés kezelésére) (az efavirenz bizonyos adagokban nem szedhető együtt a Voriconazole Hikma-val)
- metadon (heroinfüggőség kezelésére szolgál)
- alfentanil, fentanil és egyéb rövid hatású ópiátok, mint a szufentanil (sebészeti beavatkozások során alkalmazott fájdalomcsillapítók)
- oxikodon és egyéb hosszú hatású ópiátok, mint a hidrokodon (közepes és erős fájdalom csillapítására szolgáló gyógyszer)
- nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. ibuprofen, diklofenák) (a fájdalom és a gyulladás kezelésénél használt gyógyszerek)
- flukonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszer)
- everolimusz (előrehaladott veserák kezelésére és szervátültetésen átesett betegeknél alkalmazott gyógyszer)
- letermovir (a citomegalovírus [CMV] betegség megelőzésére szolgál csontvelőtranszplantáció után)
- ivakaftor (cisztás fibrózis kezelésére használják)
- flukloxacillin (baktérium okozta fertőzések ellen alkalmazott antibiotikum)

Terhesség és szoptatás

A Voriconazole Hikma alkalmazása tilos a terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa így rendelkezik. A fogamzóképes életkorban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha teherbe esik a Voriconazole Hikma-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 Voriconazole Hikma okozhat homályos látást vagy zavaró fényérzékenységet. Ha ez előfordul, ne vezessen, és ne használjon szerszámokat vagy munkagépet. Mondja el orvosának, ha ilyet észlel.

A Voriconazole Hikma nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 217,6 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 10,9%-ának felnőtteknél.

A Voriconazole Hikma 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 Voriconazole Hikma-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az adagot a kezelőorvos fogja meghatározni az Ön testtömege és a fertőzés típusa alapján.

Kezelőorvosa az Ön állapotától függően megváltoztathatja az adagot.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek (idős betegeknek is) a következő:

	Intravénásan
Az első 24 órában szükséges adag (telítő adag)	6 mg/ttkg, 12 óránként az első 24 órában
Az első 24 óra után szükséges adag (fenntartó adag)	4 mg/ttkg naponta kétszer

Attól függően, hogy Ön miként 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 májsugorodása van.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A készítmény ajánlott adagja gyermekeknek és serdülőknél a következő:

	Intravénásan	
	Gyermekek 2 éves kortól 12 éves korig, valamint 12-14 éves, és 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

Attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre orvosa növelheti vagy csökkentheti a napi adagot.

A Voriconazole Hikma por oldatos infúzióhoz készítményből az Ön kórházi gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a por feloldásával, majd hígításával készíti el a megfelelő koncentrációjú infúziós oldatot. (A betegtájékoztató végén erről még további információt talál.)

Az így elkészített oldatot intravénásan (vénába) fogják Önnek beadni, maximum 3 mg/ttkg óránkénti sebességgel, 1-3 óra alatt.

Ha Ön vagy gyermeke a Voriconazole Hikma-t gombás fertőzés megelőzése céljából szedi, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abba kell hagyni a Voriconazole Hikma szedését, ha a kezelés miatt mellékhatások lépnek fel.

Ha kimaradt a Voriconazole Hikma egy adagja:

Mivel ezt a gyógyszert szoros orvosi ellenőrzés mellett kapja, nem valószínű, hogy kimarad egy adag. Ha mégis úgy gondolja, hogy elfeledkeztek egy adag beadásáról, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Ha idő előtt abbahagyja a Voriconazole Hikma alkalmazását

A Voriconazole Hikma-val végzett kezelést addig kell folytatni, ameddig azt a kezelőorvos javasolja, ugyanakkor a kezelés nem tarthat 6 hónapnál tovább.

A csökkent ellenálló-képességű vagy súlyos fertőzésben szenvedő betegeknél hosszú kezelésre lehet szükség a fertőzés kiújulásának megakadályozására. Ha állapota javul, átállíthatják a vénás kezeléstről tablettára.

Amikor a kezelőorvos leállítja a Voriconazole Hikma-kezelést, Önnek 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 bármilyen mellékhatás jelentkezik, az általában enyhe lefolyású és átmeneti. Néhány mellékhatás azonban súlyos is lehet, és orvosi ellátást tehet szükségessé.

Súlyos mellékhatások – Ezek jelentkezésekor hagyja abba a Voriconazole Hikma alkalmazását és azonnal keresse fel kezelőorvosát

- Bőrkíütés,
- Sárgaság; a májműködést ellenőrző vérvizsgálati eredmények megváltozása,
- Hasnyálmirigy-gyulladás.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori: 10-ből 1-nél több beteget érinthetnek

- Látáskárosodás (látás megváltozása, beleértve a következőket: homályos látás, színek megváltozása, a fényérzékeléssel szembeni kóros intolerancia, színvaktság, szembetegség, gyűrűk látása a fényforrások körül, farkas vaktság, 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-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- Arcüreggyulladás, ínygyulladás, hidegrázás, gyengeség
- A vörösvérsejtek (néha immunrendszerrel kapcsolatos) és/vagy a fehérvérsejtek (néha lázzal kísérvé) bizonyos típusainak – esetenként súlyosan – csökkent száma, a véralvadást elősegítő sejtek – amelyeket vérlemezkének hívnak – számának csökkenése
- Alacsony vércukorszint, alacsony káliumszint a vérben, alacsony nátriumszint a vérben
- Szorongás, depresszió, zavartság, nyugtalanság, álmatlanság, hallucinációk
- Görcsrohamok, remegés vagy akaratlan izommozgás, a bőr bizsergése vagy rendellenes tapintásérzés, izomtónus-fokozódás, álmoság, szédülés
- A szem bevérvése
- Szívritmuszavarok, beleértve a nagyon gyors szívverést, nagyon lassú szívverést, ájulás
- Alacsony vérnyomás, visszérgyulladás (amely vérrögképződéssel járhat együtt)
- Heveny légzési nehézségek, mellkasi fájdalom, arcduzzanat (száj-, ajak- és szem körüli duzzanat), folyadék felhalmozódása a tüdőben
- Székrekedés, emésztési zavar, az ajkak gyulladása
- Sárgaság, májgyulladás, májkárosodás
- Bőrkíütés, 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-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- Influenzaszerű tünetek, a tápcsatorna irritációja és gyulladása, az emésztőrendszer gyulladása, amely antibiotikum által okozott hasmenéshez vezet, a nyirokerek gyulladása
- A hasüreg falát belülről borító, a hasi szerveket körülvevő vékony szövet gyulladása
- Megnagyobbodott nyirokcsomók (néha fájdalmasak), 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, fülszengés, 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
- Eltérések az elektrokardiogrammon (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, napégés vagy súlyos bőrreakció fény vagy napfény hatására, bőrpír és irritáció, a bőrön vörös és 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 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- 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 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.

Az infúzió által okozott reakciók (pl. kivörösödés, láz, izzadás, fokozott szívverés, légszomj) nem jelentkeztek gyakran Voriconazole Hikma-val. Ha ilyen jelentkezik, orvosa leállíthatja az infúziót.

Ismert, hogy a Voriconazole Hikma károsíthatja a májat és a vesét, ezért kezelőorvosának vérvizsgálatokkal ellenőriznie kell a máj- és a veseműködést. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyomorpanaszai vannak, vagy ha székletének állaga megváltozik.

Bőrrák eseteit jelentették olyan betegeknél, akiket hosszan kezeltek vorikonazollal.

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. 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 Voriconazole Hikma 200 mg por oldatos infúzióhoz készítményt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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 Voriconazole Hikma

- A készítmény hatóanyaga a vorikonazol. Minden injekciós üveg 200 mg vorikonazolt tartalmaz, amely az Ön kórházi gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasítása szerint végzett feloldást követően 10 mg/ml koncentrációjú oldatnak felel meg.
- Egyéb összetevő a nátrium-szulfobutiléter-béta-ciklodextrin.

Milyen a Voriconazole Hikma külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Voriconazole Hikma fehér vagy törtfehér színű liofilizált porpogácsa.

A Voriconazole Hikma 1 db vagy 5 db, oldatos infúzióhoz való port tartalmazó injekciós üvegekben kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és

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

Gyártók

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / DE / NL

Hikma Pharma GmbH

Tel: +49 89-45450-302

IT

Hikma Italia S.p.A.

Tél/Tel: + 39 0382 1751801

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Tel.: +351 219 608 410

UK

Consilient Health Ltd

Tel.: +44(0)203 751 1888

FR

Hikma France

Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES

HIKMA ESPAÑA, S.L.U.

Tel: + 34 910075141

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Feloldási és hígítási információk

A port először vagy 19 ml injekcióhoz való vízzel vagy 19 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval kell feloldani, amivel 20 ml kinyerhető térfogatú, 10 mg/ml vorikonazolt tartalmazó, tiszta koncentrátumot fog biztosítani.

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 oldatos infúzió adagolását.

A 19 ml injekcióhoz való vízzel vagy 19 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval elvégzett feloldást követően az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

A feloldott koncentrátum szükséges mennyiségét ezután az alábbiakban felsorolt, ajánlott kompatibilis infúziók valamelyikéhez kell adni, úgy, hogy a Voriconazole Hikma oldat végkoncentrációja 0,5-5 mg/ml vorikonazol legyen.

Ez a gyógyszer egyszeri használatra készült, a fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni és kizárólag tiszta, részecskementes oldatot szabad felhasználni.

Bolus injekcióként nem használható.

A beadás előtt ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A 10 mg/ml-es Voriconazole Hikma koncentrátum szükséges mennyisége

Test-tömeg (kg)	A vorikonazol 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 Voriconazole Hikma egyszeri dózisú, tartósítószerrel nem tartalmazó, steril liofilizátum.

Feloldást követő stabilitás:

A feloldással nyert oldat kémiai és fizikai stabilitása 2°C és 8°C között tárolva 36 óráig igazolt.

Hígítást követő stabilitás:

A hígított oldatos infúzió kémiai és fizikai stabilitása 2°C és 8°C között tárolva 36 óráig igazolt, majd további 3 órán keresztül, szobahőmérsékleten.

Mikrobiológiai szempontból a feloldást követően nyert oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig történő tárolás ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, amely normál körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2°C és 8°C között (hűtőszekrényben) tárolva, kivéve, ha a feloldás ellenőrzöten és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

Kompatibilis infúziós oldatok:

A feloldást követően nyert oldatot a következő oldószerekkel hígítható:

Nátrium-klorid 9 mg/ml-es (0,9%-os) oldatos infúzió

Nátrium-laktát elegy intravénás infúzió

5% glükóz és Ringer-laktát intravénás infúzió

5% glükóz és 0,45% nátrium-klorid intravénás infúzió

5% glükóz intravénás infúzió

5% glükózt tartalmazó, 20 mEq kálium-klorid intravénás infúzió

0,45% nátrium-klorid intravénás infúzió

5% glükóz és 0,9% nátrium-klorid intravénás infúzió.

A Voriconazole Hikma kompatibilitása a fent megjelölt (vagy alább az Inkompatibilitásban felsorolt) gyógyszereken kívül nem ismert.

Inkompatibilitás:

A Voriconazole Hikma-t tilos más gyógyszer, a parenterális tápoldatokat is ideértve (pl. Aminofusin 10% Plus) infúziójával közös szerelékbe vagy kanülbe adni.

Tilos a Voriconazole Hikma-val egyidejűleg vérkészítményt adni.

Teljes parenterális táplálás végezhető a Voriconazole Hikma beadásával egyidejűleg, de nem ugyanazon szereléken vagy kanülön keresztül.

Tilos a Voriconazole Hikma-t 4,2%-os nátrium-hidrogén-karbonát infúzióval hígítani.