

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur

VFEND 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 50 eða 200 mg voríkónazól.

Hjálparefni með þekkta verkun

VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 63,42 mg af mjólkursykur einhýdrati.

VFEND 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 253,675 mg af mjólkursykur einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar töflur, merktar „Pfizer“ á annarri hliðinni og „VOR50“ á hinni (töflur).

VFEND 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, hylkislaga töflur, merktar „Pfizer“ á annarri hliðinni og „VOR200“ á hinni (töflur).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

Meðferð á ífarandi aspergillosis.

Meðferð á candidasýkingum í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með daufkyrningafæð.

Meðferð á alvarlegum ífarandi candidasýkingum (þar á meðal *C. krusei*) sem eru flúkónazólónæmar.

Meðferð á alvarlegum sveppasýkingum af völdum *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fylgjast á með hvort truflun verði á saltjafnvægi svo sem blóðkalíumlækkun, blóðmagnésíumlækkun

og blóðkalsíumlækkun og leiðréttu ef nauðsyn krefur áður en meðferðin með vórikónazóli hefst og meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4).

VFEND er einnig fáanlegt sem 200 mg innrennslisstofn, lausn og 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa.

Meðferð

Fullorðnir

Hefja á meðferð með gjöf ákveðinna hleðsluskammta, annaðhvort með gjöf VFEND í bláæð eða til inntöku, til að ná á fyrsta degi sem næst stöðugri plasmabéttni. Á grundvelli þess hversu mikið aðgengið er eftir inntöku (96%; sjá kafla 5.2) má skipta á gjöf í bláæð og gjöf til inntöku eftir klínísku ástandi.

Ítarlegar upplýsingar um ráðlagðar skammtastærðir eru í eftirfarandi töflu:

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

* Á einnig við um sjúklinga 15 ára og eldri

Lengd meðferðar

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

Skammtaaðlögun (fullorðnir)

Ef svörun sjúklings við meðferð er ófullnægjandi má auka viðhaldsskammt í 300 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring. Fyrir sjúklinga léttari en 40 kg má auka skammt til inntöku í 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef sjúklingur þolir ekki meðferð með stærri skammti skal minnka skammt til inntöku í 50 mg þrepum að viðhaldsskammti 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring (eða 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring fyrir sjúklinga léttari en 40 kg).

Ef um er að ræða fyrirbyggjandi notkun sjá upplýsingar neðar.

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

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

Mælt er með eftirfarandi skömmtum:

	Gjöf í bláæð	Til inntöku
Hleðsluskammtur (fyrstu 24 klst.)	9 mg/kg á 12 klst. fresti	Ekki ráðlagt
Viðhaldsskammtur (eftir fyrstu 24 klst.)	8 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	9 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring (hámarksskammtur er 350 mg tvisvar sinnum á sólarhring)

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

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

Þessar ráðlögðu skammtaleiðbeiningar til inntöku hjá börnum byggja á rannsóknum þar sem vórikónazól var gefið sem mixtúra. Líffræðilegt jafngildi milli mixtúru og taflna hefur ekki verið rannsakað hjá börnum. Ef haft er í huga að gert er ráð fyrir styttri tíma í maga og þörmum hjá börnum, getur frásog taflnanna verið frábrugðið hjá börnum og fullorðnum. Því er mælt með notkun mixtúrunnar hjá börnum á aldrinum 2 til <12 ára.

Aðrir unglingar (12 til 14 ára og ≥ 50 kg; 15 til 17 ára óháð líkamsþyngd)
Skammtar af vórikónazóli eiga að vera eins og fyrir fullorðna.

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

Ef svörum sjúklings við meðferð er ófullnægjandi má auka skammtinn í 1 mg/kg þrepum (eða í 50 mg þrepum, ef meðferð var hafin með 350 mg hámarksskammti til inntöku). Ef sjúklingur þolir ekki meðferðina á að minnka skammtinn í 1 mg/kg þrepum (eða í 50 mg þrepum, ef meðferð var hafin með 350 mg hámarksskammti til inntöku).

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

Fyrirbyggjandi meðferð hjá fullorðnum og börnum

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

Skammtar

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

Lengd fyrirbyggjandi meðferðar

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

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

Eftirfarandi leiðbeiningar eiga bæði við um meðferð og fyrirbyggjandi meðferð

Skammtaaðlögun

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

Skammtaálaganir þegar lyfið er gefið samhliða öðrum lyfjum

Gefa má fenýtóín samhliða vórikónazóli ef viðhaldsskammtur vórikónazóls er aukinn úr 200 mg í 400 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring (100 mg í 200 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum léttari en 40 kg), sjá kafla 4.4 og 4.5.

Ef hægt er skal forðast notkun vórikónazóls samhliða rífabútíni. Hins vegar má auka viðhaldsskammtinn af vórikónazóli úr 200 mg í 350 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring (100 mg í 200 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum léttari en 40 kg) ef þessi lyfjasamsetning er algerlega nauðsynleg, sjá kafla 4.4 og 4.5.

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

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf vórikónazóls sem tekið er inn breytast ekki við skerta nýrnastarfsemi. Þar af leiðandi er ekki þörf á að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

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

Skert lifrarástarfsemi

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

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

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi VFEND hjá sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum (aspartattransamínasi [AST], alaníntransamínasi [ALT], alkalískur fosfatasi [ALP] eða heildarbilirúbín >5 sinnum efri viðmiðunarmörk).

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

Börn

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

Lyfjagjöf

VFEND filmuhúðaðar töflur á að taka að minnsta kosti einni klukkustund fyrir máltíð, eða einni klukkustund eftir máltíð.

4.3 Frábendingar

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

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

Má ekki nota samtímis rifampicíni, karbamazepíni, fenóbarbitali og jónsmessurunna því gera má ráð fyrir marktækri lækkun á plasmabéttni vórikónazóls þegar þessi lyf eru gefin samtímis (sjá kafla 4.5).

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

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

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

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

Vórikónasól má ekki nota samhliða naloxególi, sem er CYP3A4 hvarfefni, þar sem aukin plasmabéttni naloxególs getur komið fráhrarfseinkennum ópíóíða af stað (sjá kafla 4.5).

Vórikónasól má ekki nota samhliða tolvaptani þar sem öflugir CYP3A4 hemlar á borð við vórikónazól auka marktækt plasmabéttni tolvaptans (sjá kafla 4.5).

Vórikónasól má ekki nota samhliða lúrasídóni vegna þess að marktæk aukning á útsetningu lúrasídóns getur hugsanlega valdið alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5).

Má ekki nota þegar meðferð með venetoclaxi er hafin eða meðan á skammtatítrun með venetoclaxi stendur. Talið er líklegt að vórikónasól auki plasmabéttni venetoclax verulega og auki hættu á æxlislýsuheilkenni (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

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

Hjarta og æðar

Vórikónazól hefur verið tengt við lengingu á QTc-bili. Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum af *torsades de pointes* hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól og höfðu áhættuþætti svo sem sögu um krabbameinslyfjameðferð með eitúráhrif á hjarta, hjartavöðvakvilla, lækkað blóðkalíum og samtímis meðferð með lyfjum sem gætu hafa aukið áhrifin. Gæta þarf varúðar þegar vórikónazól er gefið sjúklingum með auknar líkur á hjartsláttartruflunum s.s. vegna:

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

Lifrareitrun

Í klínískum rannsóknum á vórikónazóli hafa komið fram tilvik alvarlegra aukaverkana frá lifur (m.a. lifrabólga, gallstífla og svæsin lifrabilun, stundum banvæn). Þessar aukaverkanir komu einkum fram hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma (aðallega illkynja blóðsjúkdóma). Tímabundnar aukaverkanir frá lifur m.a. lifrabólga og gula hafa komið í ljós hjá sjúklingum með enga aðra þekkta áhættuþætti. Lifrabilun hefur yfirleitt gengið til baka þegar meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

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

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

Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

- **Ljóseiturhrif (phototoxicity)**
VFEND hefur einnig verið tengt ljóseiturhrifum, þ.m.t. aukaverkunum eins og freknum (ephelides), linsufreknum (lentigo), geislunarhringingu (actinic keratosis) og sýndarporfýríu (pseudoporphyria). Hætta á útbrotum/eituráhrifum á húð við samhliðanotkun efna sem auka ljósnæmi (t.d. metótrexat, o.s.frv.) eykst mögulega. Öllum sjúklingum, þ.m.t. börnum, er ráðlagt að forðast útsetningu fyrir beinu sólarljósi meðan á VFEND meðferð stendur og gera ráðstafanir svo sem að klæðast hlífðarfatnaði og sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF).
- **Flöguþekjukrabbamein í húð**
Flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur) hefur verið tilkynnt hjá sjúklingum og einhverjir þeirra höfðu greint frá ljóseiturhrifum sem komu fram áður. Ef ljóseiturhrif koma fram, skal leita þverfaglegar ráðgjafar, hætta notkun VFEND og íhuga notkun annarra sveppalyfja sem og vísa sjúklingi til sérfræðings í húðlækningum. Ef meðferð með VFEND er haldið skal leggja mat á ástand húðar reglulega og með kerfisbundnum hætti í því skyni að greina og meðhöndla skemmdir á forstigi tímanlega. Hætta skal notkun VFEND ef vart verður við húðskemmdir á forstigi eða flöguþekjukrabbamein (sjá hér á eftir kaflann Langtímameðferð).
- **Alvarlegar aukaverkanir í húð**
Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, við notkun vórikónazóls. Ef sjúklingur fær útbrot þarf að fylgjast nákvæmlega með honum og hætta skal notkun VFEND ef ástandið versnar.

Nýrnahettur

Greint hefur verið frá skertri starfsemi nýrnahettubarkar sem gekk til baka hjá sjúklingum sem fengu azól, þ.m.t. vórikónazól. Greint hefur verið frá skertri starfsemi nýrnahettubarkar hjá sjúklingum sem fá azól með eða án samhliðagjafar barkstera. Hjá sjúklingum sem fá azól án barkstera tengist skert starfsemi nýrnahettubarkar beinni hömlun steramyndunar af völdum azóla. Hjá sjúklingum sem taka barkstera kann CYP3A4 hömlun á umbrotum barkstera sem tengd er vórikónazóli að valda umframmagni barkstera og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5). Einnig hefur verið greint frá Cushing-heilkenni með og án síðari skerðingar á starfsemi nýrnahettubarkar hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól samhliða barksterum.

Fylgjast skal vel með sjúklingum í langvarandi meðferð með vórikónazóli og barksterum (þ.m.t. barksterar til innöndunar eins og budesoníð og barksterar í nefhol) vegna nýrnahettubarkarbilunar bæði meðan á meðferðinni stendur og þegar notkun vórikónazóls er hætt (sjá kafla 4.5). Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá teikn og einkenni Cushing-heilkennis eða skertrar starfsemi nýrnahettubarkar.

Langtímameðferð

Langtímaútsetning (meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð) sem varir lengur en 180 daga (6 mánuði) krefst þess að sambandið milli ávinnings og áhættu sé metið af nákvæmni og því eiga læknar að íhuga hvort takmarka þurfi útsetningu fyrir VFEND (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur) hefur verið tilkynnt í tengslum við langtímameðferð með VFEND (sjá kafla 4.8).

Beinhimnubólga (ekki smitandi) með hækkuðum gildum flúors og alkalísks fosfatasa hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum. Ef sjúklingur fær beinverki og myndgreiningarniðurstöður samrýmast beinhimnubólgu á að íhuga eftir þverfaglega ráðgjöf að hætta notkun VFEND (sjá kafla 4.8).

Aukaverkanir á sjón

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

Aukaverkanir frá nýrum

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

Eftirlit með nýrnastarfsemi

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

Eftirlit með starfsemi brisirtils

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

Börn

Öryggi og verkun hjá börnum yngri en tveggja ára hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.8 og 5.1). Vórikónazól er ætlað börnum tveggja ára og eldri. Tíðari hækkun á lifrarenisímum kom fram hjá börnum (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum. Aðgengi eftir inntöku getur verið takmarkað hjá börnum á aldrinum 2 til <12 ára vegna vanfrásogs og lítils líkamsþunga miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með notkun vórikónazóls innrennslislyfs.

- Alvarlegar aukaverkanir í húð (þ.m.t. flöguþekjukrabbamein í húð)

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

Fyrirbyggjandi meðferð

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

Fenýtóin (CYP2C9 hvarfefni og kröftugur CYP450 virkir)

Hafa þarf nákvæmt eftirlit með fenýtóingildum þegar fenýtóin er gefið samtímis vórikónazóli. Ekki á að gefa vórikónazól og fenýtóin samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættuna (sjá kafla 4.5).

Efavírenz (CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni)

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

Glasdegib (CYP3A4 hvarfefni)

Talið er að samhliðagjöf vórikónazóls auki þéttni glasdegibs í plasma og auki því hættu á lengingu á QTc bili (sjá kafla 4.5). Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun er mælt með því að fylgjast oft með hjartarafriti.

Týrósinkínasa hemlar (CYP3A4 hvarfefni)

Talið er að samhliðagjöf vórikónazóls með týrósinkínasa hemlum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 auki þéttni týrósinkínasa hemils í plasma og því hættu á aukaverkunum. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun er mælt með því að minnka skammta týrósinkínasa hemils og mælt er með nánu klínísku eftirliti (sjá kafla 4.5).

Rífabútín (öflugur CYP450 virkir)

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

Rítónavír (öflugur CYP450 virkir; CYP3A4 hemill og hvarfefni)

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

Everólimus (CYP3A4 hvarfefni, P-gp hvarfefni)

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

Metadón (CYP3A4 hvarfefni)

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

Stuttverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni)

Íhuga skal minnkun skammta alfentaníls og fentanýls og skammta annarra stuttverkandi ópíóíða sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotnir eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl) þegar þeir eru gefnir samhliða vórikónazóli (sjá kafla 4.5). Þörf getur verið á reglulegu eftirliti með aukaverkunum tengdum ópíóíðum (þ.m.t. lengra eftirlit með öndun), vegna þess að helmingunartími alfentaníls lengist 4-falt þegar það er gefið samtímis vórikónazóli og greint hefur verið frá hækkuðum meðalgildum AUC 0-∞ fyrir fentanýl við samtímis notkun vórikónazóls og fentanýls, í sjálfstæðri birtri rannsókn.

Langverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni)

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

Flúkónazól (CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemlar)

Samtímis gjöf vórikónazóls til inntöku og flúkónazóls til inntöku olli martækri aukningu á Cmax og AUC_τ vórikónazóls hjá heilbrigðum einstaklingum. Minnkaðir skammtar og/eða minnkuð tíðni vórikónazóls og flúkónazóls gjafar sem myndi útiloka þessi áhrif hefur ekki verið staðfest. Ráðlagt er að hafa eftirlit með aukaverkunum tengdum vórikónazóli, ef vórikónazól er notað á eftir flúkónazóli (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu. Upplýsa skal sjúklinga sem eru á natríumskertu fæði um að lyfið er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vórikónazól er umbrotið af cytókróm P450 ísóensímum CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4 og hamlar virkni þeirra. Hemlar eða virkjar þessara ísóensíma geta aukið eða minnkað plasmabéttni vórikónazóls og vórikónazól getur hugsanlega aukið plasmabéttni efna sem umbrotin eru af þessum CYP450 ísóensímum, einkum efna sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 þar sem vórikónazól er öflugur CYP3A4 hemill þótt aukning á AUC sé háð hvarfefni (sjá töflu hér á eftir).

Ef annað er ekki tekið fram voru rannsóknir á milliverkunum gerðar á heilbrigðum, fullorðnum körlum, sem fengu endurtekna 200 mg skammta af vórikónazóli til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring, að stöðugri plasmabéttni. Þessar niðurstöður eiga einnig við hjá öðrum hópum og íkomuleiðum.

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

Milliverkanatafla

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

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

Lyf [<i>Milliverkunarháttur (mechanism of interaction)</i>]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (<i>geometric mean changes</i>) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Astemízól, cisapríð, pímosíð, kínidín, terfenadín og ivabradín [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar getur aukin plasmabéttni þessara lyfja leitt til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af <i>torsades de pointes</i> .	Fráþending (sjá kafla 4.3)
Karbamazepín og langvirk barbitúröt (þar með talið en ekki takmarkað við: fenóbarbital, mefóbarbital) [<i>öflugir CYP450 virkjar</i>]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar má gera ráð fyrir marktækum lækkunum á plasmabéttni vórikónazóls fyrir tilstilli karbamazepíns og langvirkra barbitúrata.	Fráþending (sjá kafla 4.3)

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

Lyf [Milliverkunaraháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Rítónavír (próteasahemill) [öflugur CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni] Stór skammtur (400 mg BID) Lítill skammtur (100 mg BID)*	Rítónavír C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vórikónazól C_{max} ↓ 66% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 82% Rítónavír C_{max} ↓ 25% Rítónavír AUC_{τ} ↓ 13% Vórikónazól C_{max} ↓ 24% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 39%	Ekki má gefa vórikónazól samtímis stórum skömmtum af rítónavíri (400 mg og stærri BID) (sjá kafla 4.3). Forðast á að gefa vórikónazól samtímis litlum skömmtum af rítónavíri (100 mg BID), nema mat á áhættu/ávinningi fyrir sjúklinginn réttlæti notkun vórikónazóls.
Jónsmessurunni (jóhannesarjurt) [CYP450 virkir; P-gp virkir] 300 mg TID (gefið samtímis stökum 400 mg skammti af vórikónazóli)	Í óháðri, birtri rannsókn, Vórikónazól $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Frábending (sjá kafla 4.3)
Tolvaptan [CYP3A hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni tolvaptans marktækt.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Venetoclax [CYP3A hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt talið að vórikónazól hækki plasmabéttni venetoclax verulega.	Ekki má gefa vórikónazól þegar meðferð með venetoclaxi er hafin eða meðan á skammtatítrun með venetoclaxi stendur (sjá kafla 4.3). Minnkun venetoclax skammta er nauðsynleg samkvæmt lyfjaupplýsingum fyrir venetoclax, við stöðuga daglega gjöf; náð eftirlit með teiknum um eiturvekun er ráðlagt.
Flúkónazól (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemill]	Vórikónazól C_{max} ↑ 57% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 79% Flúkónazól C_{max} ND Flúkónazól AUC_{τ} ND	Ekki hefur verið sýnt fram á hve mikið þyrfti að minnka skammta og/eða tíðni gjafar vórikónazóls og flúkónazóls til að útiloka þessi áhrif. Eftirlit með aukaverkunum tengdum vórikónazóli er ráðlagt, ef vórikónazól er notað á eftir flúkónazóli.

Lyf [Milliverkunarráttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samþímis gjöf
<p>Fenýtóin [CYP2C9 hvarfefni og kröftugur CYP450 virkir]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gefið samtímis 400 mg af voríkónazóli BID)*</p>	<p>Vórikónazól C_{max} ↓ 49% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 69%</p> <p>Fenýtóin C_{max} ↑ 67% Fenýtóin AUC_{τ} ↑ 81% Borið saman við voríkónazól 200 mg BID, Vórikónazól C_{max} ↑ 34% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 39%</p>	<p>Ekki á að gefa voríkónazól og fenýtóin samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættu. Nákvæmt eftirlit með plasmagildum fenýtóins er ráðlagt.</p> <p>Fenýtóin má gefa samtímis voríkónazóli ef viðhaldsskammtur voríkónazóls gefinn í bláæð er aukinn í 5 mg/kg BID eða skammtur til inntöku er aukinn úr 200 mg í 400 mg BID (100 mg til 200 mg til inntöku BID hjá sjúklingum sem eru léttari en 40 kg) (sjá kafla 4.2).</p>
<p>Letermovír [CYP2C9 og CYP2C19 virkir]</p>	<p>Vórikónazól C_{max} ↓ 39% Vórikónazól AUC_{0-12} ↓ 44% Vórikónazól C_{12} ↓ 51%</p>	<p>Ef ekki er hægt að komast hjá samtímis gjöf voríkónazóls og letermovírs skal fylgjast með hvort verkun voríkónazóls minnkar.</p>
<p>Flúkloxacillín [CYP450 virkir]</p>	<p>Greint hefur verið frá marktækri lækkun á plasmabéttni voríkónazóls</p>	<p>Ef ekki er hægt að komast hjá gjöf voríkónazóls samhliða flúkloxacillíni á að fylgjast með mögulegu verkunartapi voríkónazóls (t.d. með mælingum á lækningagildum); það getur þurft að stækka skammt voríkónazóls.</p>
<p>Glasdegib [CYP3A4 hvarfefni]</p>	<p>Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að voríkónazól auki plasmabéttni glasdegibs og auki með því hættu á lengingu QTc bils.</p>	<p>Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðnotkun, er ráðlagt að fylgjast oft með hjartarafriti (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Týrósinkínasa hemlar (þar með talið en ekki takmarkað við: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [CYP3A4 hvarfefni]</p>	<p>Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti voríkónazól aukið plasmabéttni týrósinkínasa hemla sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4.</p>	<p>Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðnotkun, er ráðlagt að minnka skammt týrósinkínasa hemilsins og hafa náð klínískt eftirlit með sjúklingi (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Segavarnarlyf</p> <p>Warfarín (30 mg stakur skammtur, gefinn samtímis 300 mg af voríkónazóli BID) [CYP2C9 hvarfefni]</p> <p>Önnur kúmarín til inntöku (þar með talið en ekki takmarkað við: fenprókúmon, asenókúmaról) [CYP2C9 og CYP3A4 hvarfefni]</p>	<p>Hámarks aukning á prótombíntíma var u.þ.b. tvöföld.</p> <p>Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti voríkónazól aukið plasmabéttni kúmarína og með því lengt prótombíntíma.</p>	<p>Ráðlagt er að fylgjast vandlega með prótombíntíma eða gera önnur storkupróf og breyta skömmtum segavarnarlyfsins í samræmi við það.</p>

Lyf [Milliverkunaráttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Ivacaftor [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni ivacaftors með aukinni hættu á aukaverkunum.	Ráðlagt er að minnka skammta ivacaftors.
Benzódíazepín [CYP3A4 hvarfefni] Mídazólám (0,05 mg/kg stakur skammtur í bláæð) Mídazólám (7,5 mg stakur skammtur til inntöku) Önnur benzódíazepín (þar með talið en ekki takmarkað við: tríazólám, alprazólám)	Í óháðri, birtri rannsókn, Mídazólám AUC _{0-∞} ↑ 3,7-falt Í óháðri, birtri rannsókn, Mídazólám C _{max} ↑ 3,8-falt Mídazólám AUC _{0-∞} ↑ 10,3-falt Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni annarra benzódíazepína sem hvarfast fyrir tilstilli CYP3A4 og leiði til langvinnra slævandi áhrifa.	Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammta benzódíazepína.

Lyf [Milliverkunaráttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
<p>Ónæmisbælandi lyf [CYP3A4 hvarfefni]</p> <p>Sirólímus (2 mg stakur skammtur)</p> <p>Everólímus [einnig P-gp hvarfefni]</p> <p>Cíklósporín (hjá nýrnaþegum sem hafa náð jafnvægi og fá langvarandi meðferð með cíklósporíni)</p> <p>Takrólímus (0,1 mg/kg stakur skammtur)</p>	<p>Í óháðri, birtri rannsókn, Sirólímus C_{max} ↑ 6,6-falt Sirólímus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-falt</p> <p>Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að voríkónazól auki plasmabættni everólímus marktækt.</p> <p>Cíklósporín C_{max} ↑ 13% Cíklósporín AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrólímus C_{max} ↑ 117% Takrólímus AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Ekki má gefa voríkónazól og sirólímus samtímis (sjá kafla 4.3).</p> <p>Samhliðagjöf voríkónazóls og everólímus er ekki ráðlögð þar sem talið er að voríkónazól auki þéttni everólímus marktækt (sjá kafla 4.4).</p> <p>Þegar voríkónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka cíklósporín er mælt með því að helminga cíklósporín skammtinn og hafa nákvæmt eftirlit með cíklósporín gildum. Hækkuð gildi cíklósporíns hafa verið tengd eiturverkunum á nýru. <u>Þegar gjöf voríkónazóls er hætt er mælt með því að fylgjast nákvæmlega með cíklósporín gildum og auka skammtinn eftir þörfum.</u></p> <p>Þegar voríkónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka takrólímus er mælt með því að minnka takrólímus skammtinn í þriðjung af venjulegum skammti og hafa nákvæmt eftirlit með takrólímus gildum. Hækkuð gildi takrólímus hafa verið tengd eiturverkunum á nýru. <u>Þegar gjöf voríkónazóls er hætt þarf að fylgjast nákvæmlega með takrólímus gildum og auka skammt þess eftir þörfum.</u></p>
<p>Langverkandi ópíóíðar [CYP3A4 hvarfefni]</p> <p>Oxýkódón (10 mg stakur skammtur)</p>	<p>Í óháðri, birtri rannsókn, Oxýkódón C_{max} ↑ 1,7- falt Oxýkódón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-falt</p>	<p>Íhuga ætti að minnka skammta oxýkódóns og annarra langverkandi ópíóíða sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. hýdrókódón). Títt eftirlit með aukaverkunum tengdum langverkandi ópíóíðum gæti verið nauðsynlegt.</p>

Lyf [<i>Milliverkunaraháttur</i> (<i>mechanism of interaction</i>)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Metadón (32-100 mg QD) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	R-metadón (virkt) C_{max} ↑ 31% R-metadón (virkt) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadón C_{max} ↑ 65% S-metadón AUC_{τ} ↑ 103%	Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum metadóni, þ.m.t. lengingu QTc-bils, er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta metadóns.
Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) [<i>CYP2C9 hvarfefni</i>] Íbúprófen (400 mg stakur skammtur) Díklófenak (50 mg stakur skammtur)	S-íbúprófen C_{max} ↑ 20% S-íbúprófen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Díklófenak C_{max} ↑ 114% Díklófenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum NSAID lyfjum er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta af NSAID lyfjum.
Ómeprazól (40 mg QD)* [<i>CYP2C19 hemill; CYP2C19 og CYP3A4 hvarfefni</i>]	Ómeprazól C_{max} ↑ 116% Ómeprazól AUC_{τ} ↑ 280% Vórikónazól C_{max} ↑ 15% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 41% Vórikónazól gæti einnig hindrað aðra prótónupumpuhemla sem eru CYP2C19 hvarfefni og valdið hækkaðri þéttni þessara lyfja í plasma.	Ekki er þörf á að breyta skömmtum vórikónazóls. Þegar hefja á gjöf vórikónazóls hjá sjúklingum sem þegar taka 40 mg eða meira af ómeprazóli er mælt með því að helminga ómeprazól skammtinn.
Getnaðarvarnarlyf til inntöku* [<i>CYP3A4 hvarfefni; CYP2C19 hemill</i>] Noretisterón/etinýlestradíól (1 mg/0,035 mg QD)	Etinýlestradíól C_{max} ↑ 36% Etinýlestradíól AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterón C_{max} ↑ 15% Noretisterón AUC_{τ} ↑ 53% Vórikónazól C_{max} ↑ 14% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 46%	Eftirlit með aukaverkunum tengdum getnaðarvarnarlyfjum til inntöku og aukaverkunum tengdum vórikónazóli er ráðlagt.
Stuttverkandi ópíóíðar [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>] Alfentaníl (20 µg/kg stakur skammtur, gefið samtímis naloxóni) Fentanýl (5 µg/kg stakur skammtur)	Í óháðri, birtri rannsókn, Alfentaníl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-falt Í óháðri, birtri rannsókn, Fentanýl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34- falt	Íhuga skal minnkun skammta af alfentaníli, fentanýli og öðrum stuttverkandi ópíóíðum sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotin eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl). Áframhaldandi og títt eftirlit með öndunarbælingu og öðrum aukaverkunum sem tengjast ópíóíðum er ráðlagt.
Státín (t.d. lovastatín) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þó engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni statína sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 og geti leitt til rákvöðvalýsu.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf vórikónazóls og statína sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 skal hugleiða hvort minnka þurfi skammt statína.
Súlfónýlúreasambönd (þar með talið en ekki takmarkað við: tolbutamíð, glipisíð, glýbúríð) [<i>CYP2C9 hvarfefni</i>]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól hækki plasmabéttni súlfónýlúreasambanda og valdi blóðsykurslækkun.	Nákvæmt eftirlit með blóðsykri er ráðlagt. Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt súlfónýlúreasambanda.

Lyf [<i>Milliverkunaraháttur</i> (<i>mechanism of interaction</i>)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Vinka alkalóíðar (þar með talið en ekki takmarkað við: vinkristín og vinblastín) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vorikónazól hækki plasmabéttni vinka alkalóíða og valdi eituráhrifum á taugar.	Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt vinka alkalóíða.
Aðrir HIV próteasa hemlar (þar með talið en ekki takmarkað við: sakvínavír, amprenavír og nelfinavír)* [<i>CYP3A4 hvarfefni og hemlar</i>]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> benda til að vorikónazól geti hindrað umbrot HIV próteasa hemla og að HIV próteasa hemlar geti hindrað umbrot vorikónazóls.	Nákvæmt eftirliti m.t.t. lyfjaceutrunar og/eða minnkunar á verkun og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta.
Aðrir bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)) (þar með talið en ekki takmarkað við: delavírdín, nevírapín)* [<i>CYP3A4 hvarfefni, hemlar eða CYP450 virkjar</i>]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> sýna að NNRTI geta hindrað umbrot vorikónazóls og að vorikónazól geti hindrað umbrot NNRTI. Áhrif efavírenz á vorikónazól benda til þess að NNRTI geti örvað umbrot vorikónazóls.	Nákvæmt eftirliti m.t.t. lyfjaceutrunar og/eða minnkunar á verkun og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta.
Tretinóín [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vorikónazól aukið þéttni tretinóíns og aukið hættu á aukaverkunum (sýndarheilæxli, blóðkalsíumhækkun).	Skammtaaðlögun tretinóíns er ráðlögð meðan á meðferð með vorikónazóli stendur og eftir að henni er hætt.
Címetidín (400 mg BID) [<i>ósértækur CYP450 hemill og hækkar pH í maga</i>]	Vorikónazól C_{max} ↑ 18% Vorikónazól AUC_{τ} ↑ 23%	Engin skammtaaðlögun
Dígoxín (0,25 mg QD) [<i>P-gp hvarfefni</i>]	Dígoxín C_{max} ↔ Dígoxín AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun
Indínavír (800 mg TID) [<i>CYP3A4 hemill og hvarfefni</i>]	Indínavír C_{max} ↔ Indínavír AUC_{τ} ↔ Vorikónazól C_{max} ↔ Vorikónazól AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun
Sýklalyf af flokki makrólíða: Erýtrómýsín (1 g BID) [<i>CYP3A4 hemill</i>] Azitrómýsín (500 mg QD)	Vorikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vorikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔ Áhrif vorikónazóls á erýtrómýsín og azitrómýsín eru óþekkt.	Engin skammtaaðlögun
Mýcófénólsýra (1 g stakur skammtur) [<i>UDP-glúkúrónýltransferasa hvarfefni</i>]	Mýcófénólsýra C_{max} ↔ Mýcófénólsýra AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun

Lyf [Milliverkunarháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf
Barksterar Prednisólón (60 mg stakur skammtur) [CYP3A4 hvarfefni]	Prednisólón C_{max} ↑ 11% Prednisólón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Engin skammtaaðlögun Fylgjast skal vel með sjúklingum í langvarandi meðferð með vórikónazóli og barksterum (þ.m.t. barksterar til innöndunar eins og budesoníð og barksterar í nefhol) vegna nýrnahettubarkarbilunar bæði meðan á meðferðinni stendur og þegar notkun vórikónazóls er hætt (sjá kafla 4.4).
Ranitidín (150 mg BID) [hækkar pH í maga]	Vórikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun VFEND á meðgöngu.

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

VFEND má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur móður vegi augljóslega þyngra en hugsanleg hættu fyrir fóstur.

Konur á barneignaraldri

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

Brjóstgjöf

Ekki hefur verið rannsakað hvort vórikónazól skilst út í brjóstamjólk. Hætta verður brjóstgjöf þegar meðferð með VFEND hefst.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggisupplýsingar

Öryggi vórikónazóls hjá fullorðnum er byggt á samþættum upplýsingagrunni um öryggi lyfsins hjá yfir 2.000 einstaklingum (þ.m.t. 1.603 fullorðnum sjúklingum í meðferðarrannsóknum) og til viðbótar 270 fullorðnum í fyrirbyggjandi meðferðarrannsóknum. Um er að ræða sundurleitt þýði þar sem m.a. voru sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma, HIV sýktir einstaklingar með candidasýkingar í vélinda

og illviðráðanlegar sveppasýkingar, sjúklingar án kynningafæðar en með candidasýkingu í blóði eða ýrumyglu sveppasýkingar (aspergillosis) og heilbrigðir sjálfboðaliðar.

Algengustu skráðu aukaverkanirnar voru sjónskerðing, sótthiti, útbrot, uppköst, ógleði, niðurgangur, höfuðverkur, bjúgur á útlimum, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, andnauð og kviðverkir.

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

Tafla yfir aukaverkanir

Þar sem flestar rannsóknirnar voru opnar eru í töflunni hér á eftir allar aukaverkanir með hugsanleg orsakatengsl og tíðniflokkar þeirra hjá 1.873 fullorðnum úr sameinuðum meðferðar- (1.603) og fyrirbyggjandi (270) rannsóknum, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni.

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá einstaklingum sem fengu vórikónazol:

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		skútabólga	sýndarhimnuristilbólga (pseudomembranous colitis)		
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		flöguþekjukrabbam ein (þ.m.t. innanþekjukrabbam ein í húð eða Bowens-sjúkdómur)*,**			
Blóð og eitlar		kynningahrap ¹ , blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð ² , hvítfrumnafæð, blóðleysi	beinmergsbilun, eitlastækkun, eosínafíklafjölgun	dreifð blóðstorknun (DIC)	
Ónæmiskerfi			ofnæmi	bráðaofnæmi	
Innkirtlar			skert starfsemi nýrnahettubarkar, skjaldvakabrestur (hypothyroidism)	skjaldvakaóhóf (hyperthyroidism)	
Efnaskipti og næring	bjúgur á útlimum	blóðsykurslækkun, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun			
Geðræn vandamál		þunglyndi, ofskynjanir, kvíði, svefnleysi, æsingur, ringlun			

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Taugakerfi	höfuðverkur	krampar, yfirlíð, skjálfti, ofstæling ³ , náladofi, svefnhöfgi, sundl	heilabjúgur, heilakvilli ⁴ , utanstrýtuheilkeni ⁵ , úttaugakvilli, ósamhæfing hreyfinga, snertiskynsminnkun, breyting á bragðskyni	lifrarheilakvilli, Guillain-Barre heilkenni, augntin	
Augu	sjónskerðing ⁶	blæðing í sjónhimnu	sjóntaugartruflun ⁷ , doppubjúgur ⁸ , augnvöðvaspennu truflun (oculogyric crisis), tvísýni, hvítubólga, hvarmabólga	sjóntaugarvisnun, ógegnsæi glæru	
Eyru og völundarhús			heyrnarskerðing, svimi, eyrnasuð		
Hjarta		ofansleglahjartslátt arglöp (arrhythmia supraventricular), hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur	sleglatitringur (ventricular fibrillation), aukaslög frá sleglum (ventricular extrasystoles), sleglahraðtaktur (ventricular tachycardia), lenging á QTc-bili á hjartarafriti, ofansleglahraðtaktur (supraventricular tachycardia)	Torsades de Pointes, algjört gáttasleglarof (atrioventricular block complete), greinrof (bundle branch block), leiðsluhnústakttruflanir (nodal rhythm)	
Æðar		lágþrýstingur, bláæðabólga	segabláæðabólga, vessaæðabólga		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	andnauð (respiratory distress) ⁹	brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome), lungnabjúgur			

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Meltingarfæri	niðurgangur, uppköst, kvíðverkur, ógleði	varaproti, meltingartruflanir, hægðatregða, tannholdsbólga	lífhimnubólga, brisbólga, þrútin tunga, skeifugarnabólga, maga- og garnabólga, tungubólga		
Lifur og gall	óeðlileg lifrarpróf	gula, gula af völdum gallteppu, lifrabólga ¹⁰	lifrabilun, lifrastækkun, gallblöðrubólga, gallsteinar		
Húð og undirhúð	útbrot	skinnflagningsbólga, hárlas, dröfnuörðuútbrot, kláði, hörundsroði, ljóseiturhrif ^{**}	Stevens-Johnson heilkenni ⁸ , purpuri, ofsakláði, ofnæmishúðbólga, örðuútbrot, dröfnuútbrot, exem	húðþekjudrepslos ⁸ lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) ⁸ , ofsabjúgur, geislunarhyrning*, regnbogaróðasótt, psoriasis, lyfjáúþot	helluroði í húð*, freknur*, linsufreknur*
Stoðkerfi og bandvefur		bakverkur	liðbólga, beinhimnubólga*, **		
Nýru og þvægfæri		bráð nýrnabilun, blóðmiga	dreyp í nýrnapiplum, prótínmiga, nýrnabólga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	sóttthiti	brjóstverkur, andlitsbjúgur ¹¹ , þróttleysi, kuldaþrollur	aukaverkanir á stungustað, inflúensulík einkenni		
Rannsóknaniðurstöður		hækkað kreatínín í blóði	aukið þvægfni í blóði, hækkað kólesteról í blóði		

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

**Tíðniflokkun er byggð á áhorfsrannsókn sem nýtti raungögn frá almennum gagnaveitum í Svíþjóð

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

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

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

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

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

⁶ Sjá málsgreinina „sjónskerðing“ í kafla 4.8.

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

⁸ Sjá kafla 4.4.

⁹ Þ.m.t. mæði og áreynslumæði.

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

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

Lýsing valinna aukaverkana

Sjónskerðingar

Í klínískum rannsóknum voru sjónskerðingar (þ.m.t. þokusýn, ljósfælni, grænsýni, litskynvilla, litblinda, blásýni, augnröskun, baugasýn (halo vision), náttblinda, sveiflusýni (oscillopsia), blossasýn, sindurflekkir (scintillation scotoma), minnkuð sjónskerpa, birtusýn (visual brightness), sjónsviðsgalli, augngrugg og gulsýni) við vórikónazólmeðferð mjög algengar. Þessar sjónskerðingar voru skammvinnar og gengu algerlega til baka og hjöðnuðu yfirleitt af sjálfu sér á innan við 60 mínútum og engin klínískt marktæk langtíma áhrif komu fram. Sýnt var fram á að þessi áhrif minnka með endurteknum skömmtum vórikónazóls. Sjónskerðingarnar voru yfirleitt vægar, leiddu sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð og höfðu engin langvarandi áhrif. Sjónskerðingarnar geta verið tengdar hærri blóðþéttni og/eda stærri skömmtum.

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

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

Áhrif á húð

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

Ef sjúklingur fær útbrot á að fylgjast vel með honum og hætta meðferð með VFEND ef sár myndast. Einstaka sinnum hefur verið greint frá ljósnæmum húðbreytingum eins og freknum, linsufreknum og geislunarhyrningu, sérstaklega eftir langtíma meðferð (sjá einnig kafla 4.4).

Hjá sjúklingum á langtíameðferð með VFEND hefur verið tilkynnt um flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur); verkunarháttur er óþekktur (sjá kafla 4.4).

Lifrarpróf

Heildartíðni transamínasahækkunar >3 sinnum eðlileg efri mörk (ULN) (ekki nauðsynlega aukaverkun) í samantektargreiningu á klínískum rannsóknum á vórikónazóli var 18,0% (319/1.768) hjá fullorðnum einstaklingum og 25,8% hjá börnum (73/283) sem fengu vórikónazól í meðferðar- og fyrirbyggjandi skömmtum. Óeðlileg lifrarpróf geta tengst hárra blóðþéttni og/eda skömmtum. Helstu breytingarnar sem staðfestar voru með lifrarprófum gengu annaðhvort til baka á meðan á meðferð stóð án þess að breyta þyrfti skömmtum eða í kjölfar skammtabreytingar þar á meðal að meðferð var hætt.

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

Fyrirbyggjandi meðferð

Í opinni, fjölsetra samanburðarrannsókn þar sem borin var saman notkun á vórikónazóli og ítrakónazóli sem fyrsta fyrirbyggjandi meðferð hjá fullorðnum og unglíngum með ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna, og án áður staðfestar eða grunaðrar ífarandi sveppasýkingar, var greint frá varanlegri stöðvun á meðferð með vórikónazóli vegna aukaverkana hjá 39,3% þátttakenda samanborið við 39,6% þátttakenda í hópnum sem fékk ítrakónazól. Aukaverkanir á lifur sem komu

fram við meðferð leiddi til þess að meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt varanlega hjá 50 þátttakendum (21,4%) sem fengu vórikónazól og hjá 18 þátttakendum (7,1%) sem fengu ítrakónazól.

Börn

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtun

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

Ekkert mótefni gegn vórikónazóli er þekkt.

Úthreinsun vórikónazóls með blóðskilun er 121 ml/mín. Við ofskömmtun getur blóðskilun gagnast til að fjarlægja vórikónazól úr líkamanum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf til almennrar notkunar, tríazólafleiður, ATC-flokkur: J02A C03.

Verkunarháttur

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

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í 10 meðferðarrannsóknum var miðgildi meðal plasmabéttni hjá þátttakendum í öllum rannsóknunum 2.425 ng/ml (fjórðungsvikmörk 1.193 til 4.380 ng/ml) og miðgildi hámarks plasmabéttni 3.742 ng/ml (fjórðungsvikmörk 2.027 til 6.302 ng/ml). Í meðferðarrannsóknum reyndust ekki vera jákvæð tengsl milli meðal-, hámarks- og lágmarksbéttni vórikónazóls og verkun og hafa þessi tengsl ekki verið rannsökuð í rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferðum.

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

Verkun og öryggi

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

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

Aðrar sveppasýkingar sem voru meðhöndlaðar (oft annaðhvort með svörun að hluta eða fulla svörun) voru einangruð tilvik af *Alternaria* spp. *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. þar á meðal *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. þar með taldar sýkingar af völdum *T. beigeli*.

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

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

Næmismörk

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

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

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

Næmismörk EUCAST

Tegundir Candida og Aspergillus	Næmismörk lágmarksheftistyrks (mg/l)	
	≤Næmi	>Ónæmi
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Ófullnægjandi gögn (IE)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	IE	IE
Næmismörk óháð tegund fyrir <i>Candida</i> ³	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	IE ⁵	IE ⁵
Næmismörk óháð tegund ⁶	IE	IE

¹ Stofnar með lágmarksheftistyrksgildi yfir viðmiðunar-/millimörkum eru mjög sjaldgæfir, eða ekki hefur verið greint frá þeim. Endurtaka verður greiningu og næmispróf fyrir sveppalyfjum á öllum slíkum stofnum og ef niðurstöðurnar eru staðfestar verður að senda viðkomandi stofna á viðmiðunarrannsóknarstofu. Þar til sýnt er fram á klíniska svörun fyrir staðfesta stofna með meiri lágmarksheftistyrk en núverandi heftinæmismörk skulu þeir taldir ónæmir. Fram kom 76% klínísk svörun í sýkingum af völdum þeirra tegunda sem taldar eru upp hér fyrir neðan þegar lágmarksheftistyrkur var lægri en eða jafn faraldsfræðilegum þröskuldsgildum. Því teljast villigerðarstofnar *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* næmir.

² Faraldsfræðileg þröskuldsgildi fyrir þessar tegundir eru almennt hærri en fyrir *C. albicans*.

³ Næmismörk óháð tegund voru ákvörðuð á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf/lyfhrif og eru óháð dreifingu lágmarksheftistyrks tiltekinna *Candida* tegunda. Þau eru eingöngu notuð fyrir sýkla sem hafa engin tiltekin næmismörk.

⁴ Tæknilegt óvissustig (ATU) er 2. Tilkynnið sem ónæmi með eftirfarandi athugasemd: „Við sumar klínískar aðstæður (ekki ífarandi gerðir) má nota vórikónazól að því gefnu að nægileg útsetning sé tryggð“.

⁵ Faraldsfræðileg þröskuldsgildi fyrir þessar tegundir eru almennt einni tvöfaldri þynningu hærri en hjá *A. fumigatus*.

⁶ Næmismörk óháð tegund hafa ekki verið ákvörðuð.

Klínísk reynsla

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

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

Viðunandi svörun (full hjöðnun, eða hjöðnun að hluta til á öllum einkennum og breytingum sem sáust með röntgenmyndum eða berkjuspeglun við upphaf rannsóknar og rekja mátti til sýkingarinnar) fékkst

hjá 53% sjúklinga sem fengu voríkónazól samanborið við 31% sem fengu samanburðarlyfið. Hlutfall lifunar eftir 84 sólarhringa eftir voríkónazólmeðferð var tölfræðilega marktækt hærra en hlutfall lifunar eftir samanburðarmeðferðina og kostir voríkónazóls voru tölfræðilega marktækt meiri bæði varðandi lengd lifunar og varðandi þann tíma sem leið þar til hætta þurfti meðferð vegna eiturráhrifa.

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

Þessar rannsóknir náðu yfir ýrumyglusýkingar í heila, skútum (sinus), lungum og dreifðar ýrumyglusýkingar hjá sjúklingum með ígræddan beinmerg eða líffæri, illkynja blóðsjúkdóma, krabbamein og alnæmi.

Candidasýkingar í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með daufkyrningafæð

Verkun voríkónazóls sem fyrsta meðferð við candidasýkingum í blóði var borin saman við meðferð með amfóterisín B fylgt eftir með flúkónazólmeðferð í opinni samanburðarrannsókn. Þrjúhundruð og sjöttíu sjúklingar án daufkyrningarfæðar (eldri en 12 ára) með staðfesta candidasýkingu í blóði tóku þátt í rannsókninni, þar af fengu 248 voríkónazólmeðferð. Níu einstaklingar í voríkónazólhópnum og 5 í hópnum sem fékk amfóterisín B og síðan flúkónazól voru einnig með sýkingar, staðfestar með sveppaprófunum, í djúpum vefjum. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi voru útilokaðir frá rannsókninni. Í báðum hópnum var miðgildi meðferðartímans 15 sólarhringar. Í frumgreiningu var árangur, samkvæmt niðurstöðum matsnefndar, óvitandi um meðferðina (Data Review Committee (DRC) blinded to medication) skilgreindur sem hjöðnun/bati allra klínískra einkenna og merkja um sýkingu með upprætingu candida úr blóði og sýktum djúpum vefjum 12 vikum eftir að meðferð lauk. Samkvæmt skilgreiningu þar meðferðin ekki árangur hjá sjúklingum sem ekki var lagt mat á 12 vikum eftir að meðferð lauk. Í þessari rannsókn kom fram árangur hjá 41% sjúklinga í báðum hópum.

Í síðari greiningu, sem notaði DRC niðurstöður úr síðustu mælanlegu tímamarkum (við lok meðferðar, eða 2, 6 eða 12 vikum eftir að meðferð lauk) við mat sitt á svörun kom árangur fram hjá 65% í voríkónazól hópnum og 71% hjá hópnum sem fékk amfóterisín B og síðan flúkónazól.

Árangur að mati rannsóknaraðila við hvern þessara tímamarkna er sýndur í eftirfarandi töflu.

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

Alvarlegar erfiðar candidasýkingar

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

Sýkingar af völdum *Scedosporium* og *Fusarium*

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

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

Fusarium spp.: Góður árangur náðist hjá 7 (full svörun hjá 3, svörun að hluta hjá 4) af 17 sjúklingum sem fengu voríkónazólmeðferð. Af þessum 7 sjúklingum voru 3 með augnsýkingu, 1 með skútasýkingu (sinus) og 3 með dreifða sýkingu. Að auki voru fjórir sjúklingar með *fusarius* sýkingar og sýkingar af blönduðum uppruna meðhöndlaðir og hjá 2 þeirra bar meðferðin árangur.

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

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

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

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

Endapunktur rannsóknar	Vórikónazól N=224	Ítrakónazól N=241	Mismunur í hlutföllum og 95% öryggisbilið (CI)	P-gildi
Árangur á degi 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Árangur á degi 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Lauk a.m.k. 100 dögum í fyrirbyggjandi meðferð með rannsóknarlyfi	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Lifði til dags 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu meðan rannsóknarlyfið var notað	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Aðalendapunktur rannsóknarinnar

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

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

Brátt kynningahvítblæði

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

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikiörkum

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

Mergeyðandi undirbúningsmeðferðir

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

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikiörkum

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

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

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

Staðfestar eða grunaðar ífarandi sveppasýkingar komu fram hjá 7,5% (3/40) sjúklinga á fyrsta árinu eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma, þ.m.t. ein candidasýking, ein af völdum scedosporiosis (báðar bakslag vegna fyrri ífarandi sveppasýkinga) og ein okmygla (e. zygomycosis). Lifunarhlutfallið á degi 180 var 80,0% (32/40) og 70,0% (28/40) eftir eitt ár.

Meðferðarlengd

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

Börn

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

meðferðar 85,7% (6/7) og hjá sjúklingum með EC var heildarsvörunartíðni á heimsvísu við lok meðferðar 70% (7/10). Heildarsvörunartíðni (ICC og EC samanlagt) var 88,9% (8/9) fyrir 2 til <12 ára og 62,5% (5/8) fyrir 12 til <18 ára.

Klínískar rannsóknir, athuganir á QTc-bili

Til að meta áhrif á QTc-bil hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var gerð vixluð slembivalsrannsókn á stökum skammti með samanburði við lyfleysu og voru notaðir þrír skammtar af voríkónazóli og ketakónazól til inntöku. Að meðaltali var hámarks lenging á QTc miðað við upphafsgildi eftir samanburð við lyfleysu 5,1 msek. fyrir 800 mg skammt af voríkónazóli; 4,8 msek. fyrir 1.200 mg skammt og 8,2 msek. fyrir 1.600 mg skammt en 7,0 msek. fyrir 800 mg skammt af ketakónazóli. Hjá engum úr hópi þátttakenda lengdist QTc um meira en ≥ 60 msek. miðað við upphafsgildi. Hjá engum mældist bilið lengra en 500 msek., sem er viðmiðunargildi fyrir það sem skiptir máli klínískt.

5.2 Lyfjahvörf

Almenn lýsing

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

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

Frásog

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

Dreifing

Við stöðuga plasmabættni er dreifingarrúmmál voríkónazóls áætlað 4,6 l/kg, sem bendir til mikillar dreifingar til vefja. Próteinbinding í plasma er áætluð 58%.

Sýni úr heila- og mænuvökva 8 sjúklinga sem fengu voríkónazól þegar önnur meðferð brást (compassionate programme) sýndu mælanlegt magn voríkónazóls hjá öllum sjúklingum.

Umbrot

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

Mismunur á lyfjahvörfum voríkónazól á milli einstaklinga er mikill.

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

sem umbrot eru mikil er útsetning vórikónazóls að meðaltali tvöfalt meiri en hjá þeim sem eru arfhreinir og með mikil umbrot.

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

Brotthvarf

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

Eftir gjöf geislamerkts skammts vórikónazóls fundust um það bil 80% af geislavirkninni í þvagi eftir endurtekna gjöf í æð og um það bil 83% eftir inntöku endurtekinnna skammta.

Meirihluti (>94%) af geislamerktum skammti skilst út á fyrstu 96 klukkustundunum eftir gjöf hvort heldur sem er eftir inntöku eða inndælingu í æð.

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

Lyfjahlvörf hjá sérstökum hópum sjúklinga

Kyn

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

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

Aldraðir

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

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

Börn

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

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

8 mg/kg skammtur í bláæð veldur u.þ.b. tvöfaldri útsetningu vórikónazóls miðað við 9 mg/kg skammt til inntöku.

Stærri viðhaldsskammtar í bláæð hjá börnum en fullorðnum endurspegla meiri úthreinsunargetu hjá börnum vegna herra hlutfalls lifrarmassa af líkamsþyngd. Hins vegar getur aðgengi eftir inntöku verið takmarkað hjá börnum með vanfrásog og mjög litla líkamsþyngd miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með gjöf vórikónazóls innrennslislyfs.

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

Skert nýrnastarfsemi

Ein rannsókn þar sem einstakur skammtur (200 mg) til inntöku var gefinn sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og sjúklingum með væga (kreatínín úthreinsun 41-60 ml/mín.) til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <20 ml/mín.) sýndi að skert nýrnastarfsemi hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf vórikónazóls. Próteinbinding í plasma var svipuð þrátt fyrir mismikla nýrnabilun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarárfsemi

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

Í rannsókn þar sem endurteknir skammtar til inntöku voru gefnir, var AUC_τ svipað hjá einstaklingum með í meðallagi alvarlega skorpulífur (Child-Pugh B) sem fengu 100 mg viðhaldsskammt tvisvar sinnum á sólarhring og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarárfsemi sem fengu 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um lyfjahvörf vórikónazóls hjá sjúklingum með alvarlega skorpulífur (Child-Pugh C) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Mjólkursykureinhýdrat,
forgelatíneruð sterkja,

króskarmellósa natríum,
póvídón,
magnesíumsterat.

Filmuhúð:

Hýprómellósa,
títantvíoxíð (E171),
mjólkursykureinhýdrat,
glýcerólþríasetat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/álþynnur í öskjum með 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 eða 100 filmuhúðuðum töflum.

PVC/ál/PVC/PVDC þynnur í öskjum með 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 eða 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/02/212/001-009

EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/02/212/013-021

EU/1/02/212/037-045

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. mars 2002.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. febrúar 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

VFEND 200 mg innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af vorikónazóli.

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 221 mg af natríum.

Hvert hettuglas inniheldur 3.200 mg af sýklódextríni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn: Hvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

VFEND er breiðvirkt tríazol sveppalyf og eru ábendingar þess handa fullorðnum og börnum 2 ára og eldri eftirfarandi:

Meðferð á ífarandi aspergillosis.

Meðferð á candidasýkingum í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með daufkyrningafæð.

Meðferð á alvarlegum ífarandi candidasýkingum (þar á meðal *C. krusei*) sem eru flúkónazólónæmar.

Meðferð á alvarlegum sveppasýkingum af völdum *Scedosporium*spp. og *Fusarium* spp.

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

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

VFEND er einnig fánlegt sem 50 mg og 200 mg filmuhúðaðar töflur og 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa.

Meðferð

Fullorðnir

Hefja á meðferð með gjöf ákveðinna hleðsluskammta, annaðhvort með gjöf VFEND í bláæð eða til inntöku, til að ná á fyrsta degi sem næst stöðugri plasmabéttni. Á grundvelli þess hversu mikið aðgengið er eftir inntöku (96%; sjá kafla 5.2) má skipta á gjöf í bláæð og gjöf til inntöku eftir klínísku ástandi.

Ítarlegar upplýsingar um ráðlagðar skammtastærðir eru í eftirfarandi töflu:

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

* Á einnig við um sjúklinga 15 ára og eldri

Lengd meðferðar

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

Skammtaaðlögun (fullorðnir)

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

Ef svörun sjúklings við meðferð er ófullnægjandi má auka viðhaldsskammt í 300 mg til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring. Fyrir sjúklinga léttari en 40 kg má auka skammt til inntöku í 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef sjúklingur þolir ekki meðferð með stærri skammti skal minnka skammt til inntöku í 50 mg þrepum að viðhaldsskammti 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring (eða 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring fyrir sjúklinga léttari en 40 kg).

Ef um er að ræða fyrirbyggjandi notkun sjá upplýsingar neðar.

Börn (2 til <12 ára) og yngri unglingar með lága líkamspýngd (12 til 14 ára og <50 kg)

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

Mælt er með eftirfarandi skömmtum:

	Gjöf í bláæð	Til inntöku
Hleðsluskammtur (fyrstu 24 klst.)	9 mg/kg á 12 klst. fresti	Ekki ráðlagt
Viðhaldsskammtur (eftir fyrstu 24 klst.)	8 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	9 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring (hámarksskammtur er 350 mg tvisvar sinnum á sólarhring)

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

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

Aðrir unglingar (12 til 14 ára og ≥ 50 kg; 15 til 17 ára óháð líkamsþyngd)
Skammtar af vórikónazóli eiga að vera eins og fyrir fullorðna.

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

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

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

Fyrirbyggjandi meðferð hjá fullorðnum og börnum

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

Skammtar

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

Lengd fyrirbyggjandi meðferðar

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

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

Eftirfarandi leiðbeiningar eiga bæði við um meðferð og fyrirbyggjandi meðferð

Skammtaaðlögun

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

Skammtaálaganir þegar lyfið er gefið samhliða öðrum lyfjum

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

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

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með meðalalvarlega til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <50 ml/mín), getur hjálparefni innrennslislyfsins SBECD safnast upp. Þessir sjúklingar ættu að fá vórikónazól til inntöku, nema kostir þess að nota innrennslislyfið séu meiri en áhættan. Fylgjast þarf

með kreatínínþéttni í sermi hjá þessum sjúklingum. Verði aukning, skal íhuga að breyta í vórikónazól til inntöku (sjá kafla 5.2).

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

Úthreinsun hjálparefnisins SBECD með blóðskilun er 55 ml/mín.

Skert lifrarstarfsemi

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

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

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

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

Börn

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

Lyfjagjöf

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

4.3 Frábendingar

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

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

Má ekki nota samtímis rifampicíni, karbamazepíni, fenóbarbitali og jónsmessurunna því gera má ráð fyrir marktækri lækkun á plasmabéttni vórikónazóls þegar þessi lyf eru gefin samtímis (sjá kafla 4.5).

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

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

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

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

Vórikónazól má ekki nota samhliða naloxególi, sem er CYP3A4 hvarfefni, þar sem aukin plasmabéttni naloxególs getur komið fráhrarfseinkennum ópíóíða af stað (sjá kafla 4.5).

Vórikónasól má ekki nota samhliða tolvaptani þar sem öflugir CYP3A4 hemlar á borð við vórikónazól auka marktækt plasmabéttni tolvaptans (sjá kafla 4.5).

Vórikónasól má ekki nota samhliða lúrasídóni vegna þess að marktæk aukning á útsetningu lúrasídóns getur hugsanlega valdið alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5).

Má ekki nota þegar meðferð með venetoclaxi er hafin eða meðan á skammtatítrun með venetoclaxi stendur. Talið er líklegt að vórikónasól auki plasmabéttni venetoclax verulega og auki hættu á æxlislýsuheilkenni (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

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

Meðferðarlengd

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

Hjarta og æðar:

Vórikónazól hefur verið tengt við lengingu á QTc-bili. Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum af *torsades de pointes* hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól og höfðu áhættuþætti svo sem sögu um krabbameinslyfjameðferð með eituráhrif á hjarta, hjartavöðvakvilla, lækkað blóðkalíum og samtímis meðferð með lyfjum sem gætu hafa aukið áhrifin. Gæta þarf varúðar þegar vórikónazól er gefið sjúklingum með auknar líkur á hjartsláttartruflunum s.s. vegna:

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

Einkenni tengd gjöf innrennslis í bláæð

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

Lifrareitrun

Í klínískum rannsóknum á vórikónazóli hafa komið fram tilvik alvarlegra aukaverkana frá lifur (m.a. lifrabólga, gallstífla og svæsin lifrabilun, stundum banvæn). Þessar aukaverkanir komu einkum fram hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma (aðallega illkynja blóðsjúkdóma). Tímabundnar aukaverkanir frá lifur m.a. lifrabólga og gula hafa komið í ljós hjá sjúklingum með enga aðra þekkta áhættuþætti. Lifrabilun hefur yfirleitt gengið til baka þegar meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

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

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

Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

- Ljóseiturhrif (phototoxicity)
VFEND hefur einnig verið tengt ljóseiturhrifum, þ.m.t. aukaverkunum eins og freknum (ephelides), linsufreknum (lentigo), geislunarhringingu (actinic keratosis) og sýndarporfýríu (pseudoporphyria). Hætta á útbrotum/eituráhrifum á húð við samhliðanoktun efna sem auka ljósnæmi (t.d. metótrexat, o.s.frv.) eykst mögulega. Öllum sjúklingum, þ.m.t. börnum, er ráðlagt að forðast útsetningu fyrir beinu sólarljósi meðan á VFEND meðferð stendur og gera ráðstafanir svo sem að klæðast hlífðarfatnaði og sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF).
- Flöguþekjukrabbamein í húð
Flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur) hefur verið tilkynnt hjá sjúklingum og einhverjir þeirra höfðu greint frá ljóseiturhrifum sem komu fram áður. Ef ljóseiturhrif koma fram, skal leita þverfaglegar ráðgjafar, hætta notkun VFEND og íhuga notkun annarra sveppalyfja sem og vísa sjúklingi til sérfræðings í húðlækningum. Ef meðferð með VFEND er haldið skal leggja mat á ástand húðar reglulega og með kerfisbundnum hætti í því skyni að greina og meðhöndla skemmdir á forstigi tímanlega. Hætta skal notkun VFEND ef vart verður við húðskemmdir á forstigi eða flöguþekjukrabbamein (sjá hér á eftir kaflann Langtímameðferð).
- Alvarlegar aukaverkanir í húð
Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, við notkun vórikónazóls. Ef sjúklingur fær útbrot þarf að fylgjast nákvæmlega með honum og hætta skal notkun VFEND ef ástandið versnar.

Nýrnahettur

Greint hefur verið frá skertri starfsemi nýrnahettubarkar sem gekk til baka hjá sjúklingum sem fengu azól, þ.m.t. vórikónazól. Greint hefur verið frá skertri starfsemi nýrnahettubarkar hjá sjúklingum sem fá azól með eða án samhliðagjafar barkstera. Hjá sjúklingum sem fá azól án barkstera tengist skert starfsemi nýrnahettubarkar beinni hömlun steramyndunar af völdum azóla. Hjá sjúklingum sem taka barkstera kann CYP3A4 hömlun á umbrotum barkstera sem tengd er vórikónazóli að valda umframmagni barkstera og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5). Einnig hefur verið greint frá Cushing-heilkenni með og án síðari skerðingar á starfsemi nýrnahettubarkar hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól samhliða barksterum.

Fylgjast skal vel með sjúklingum í langvarandi meðferð með vórikónazóli og barksterum (þ.m.t. barksterar til innöndunar eins og budesoníð og barksterar í nefhol) vegna nýrnahettubarkarbilunar bæði meðan á meðferðinni stendur og þegar notkun vórikónazóls er hætt (sjá kafla 4.5). Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá teikn og einkenni Cushing-heilkennis eða skerðingar á starfsemi nýrnahettubarkar.

Langtímameðferð

Langtímaútsetning (meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð) sem varir lengur en 180 daga (6 mánuði) krefst þess að sambandið milli ávinnings og áhættu sé metið af nákvæmni og því eiga læknar að íhuga hvort takmarka þurfi útsetningu fyrir VFEND (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur) hefur verið tilkynnt í tengslum við langtímameðferð með VFEND (sjá kafla 4.8).

Beinhimnubólga (ekki smitandi) með hækkuðum gildum flúors og alkalísks fosfatasa hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum. Ef sjúklingur fær beinverki og myndgreiningarniðurstöður samrýmast beinhimnubólgu á að íhuga eftir þverfaglega ráðgjöf að hætta notkun VFEND (sjá kafla 4.8).

Aukaverkanir á sjón

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

Aukaverkanir frá nýrum

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

Eftirlit með nýrnastarfsemi

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

Eftirlit með starfsemi brisirtils

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

Börn

Öryggi og verkun hjá börnum yngri en tveggja ára hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.8 og 5.1). Vórikónazól er ætlað börnum tveggja ára og eldri. Tíðari hækkun á lifrarenisímum kom fram hjá börnum (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum. Aðgengi eftir inntöku getur verið takmarkað hjá börnum á aldrinum 2 til <12 ára vegna vanfrásogs og lítills líkamsþunga miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með notkun vórikónazóls innrennslislyfs.

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

Fyrirbyggjandi meðferð

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

Fenýtóin (CYP2C9 hvarfefni og kröftugur CYP450 virkir)

Hafa þarf nákvæmt eftirlit með fenýtóingildum þegar fenýtóin er gefið samtímis vórikónazóli. Ekki á að gefa vórikónazól og fenýtóin samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættuna (sjá kafla 4.5).

Efavírenz (CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni)

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

Glasdegib (CYP3A4 hvarfefni)

Talið er að samhliðagjöf voríkónazóls auki þéttni glasdegibs í plasma og auki því hættu á lengingu á QTc bili (sjá kafla 4.5). Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun er mælt með því að fylgjast oft með hjartarafriti.

Týrósínkínasa hemlar (CYP3A4 hvarfefni)

Talið er að samhliðagjöf voríkónazóls með týrósínkínasa hemlum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 auki þéttni týrósínkínasa hemils í plasma og því hættu á aukaverkunum. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun er mælt með því að minnka skammta týrósínkínasa hemils og mælt er með nánu klínísku eftirliti (sjá kafla 4.5).

Rífabútín (öflugur CYP450 virkir)

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

Rítónavír (öflugur CYP450 virkir; CYP3A4 hemill og hvarfefni)

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

Everólimus (CYP3A4 hvarfefni, P-gp hvarfefni)

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

Metadón (CYP3A4 hvarfefni)

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

Stuttverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni)

Íhuga skal minnkun skammta alfentaníls og fentanýls og skammta annarra stuttverkandi ópíóíða sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotnir eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl) þegar þeir eru gefnir samhliða voríkónazóli (sjá kafla 4.5). Þörf getur verið á reglulegu eftirliti með aukaverkunum tengdum ópíóíðum (þ.m.t. lengra eftirlit með öndun), vegna þess að helmingunartími alfentaníls lengist 4-falt þegar það er gefið samtímis voríkónazóli og greint hefur verið frá hækkuðum meðalgildum AUC 0-∞ fyrir fentanýl við samtímis notkun voríkónazóls og fentanýls, í sjálfstæðri birtri rannsókn.

Langverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni)

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

Flúkónazól (CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemlar)

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

Hjálprefni

Natríum

Lyfið inniheldur 221 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 11% af daglegri hámarksinntöku

natriums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Sýklódextrín

Innrennslisstofninn, lausn inniheldur sýklódextrín (3.200 mg sýklódextrín í hverju hettuglasi sem jafngildir 160 mg/ml eftir blöndun í 20 ml, sjá kafla 2 og 6.1) sem getur haft áhrif á eiginleika (s.s. eituráhrif) virka efnisins og annarra lyfja. Öryggi sýklódextríns var haft í huga við þróun og öryggismat lyfsins.

Sýklódextrín getur safnast upp hjá sjúklingum meðalalvarlega til alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þar sem sýklódextrín skilst út um nýru.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vórikónazól er umbrotið af cytókróm P450 ísóensímum CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4 og hamlar virkni þeirra. Hemlar eða virkjar þessara ísóensíma geta aukið eða minnkað plasmabéttni vórikónazóls og vórikónazól getur hugsanlega aukið plasmabéttni efna sem umbrotin eru af þessum CYP450 ísóensímum, einkum efna sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 þar sem vórikónazól er öflugur CYP3A4 hemill (þótt aukning á AUC sé háð hvarfefni (sjá töflu hér á eftir).

Ef annað er ekki tekið fram voru rannsóknir á milliverkunum gerðar á heilbrigðum, fullorðnum körlum, sem fengu endurtekna 200 mg skammta af vórikónazóli til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring, að stöðugri plasmabéttni. Þessar niðurstöður eiga einnig við hjá öðrum hópum og íkomuleiðum.

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

Milliverkanatafla

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

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

Lyf [Milliverkunaráttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Astemízól, cisapríð, pímosíð, kínidín, terfenadín og ivabradín [CYP3A4 hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar getur aukin plasmabéttni þessara lyfja leitt til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af <i>torsades de pointes</i> .	Frábending (sjá kafla 4.3)
Karbamazepín og langvirk barbitúröt (þar með talið en ekki takmarkað við: fenóbarbital, mefóbarbital) [öflugir CYP450 virkjar]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar má gera ráð fyrir marktækum lækkunum á plasmabéttni vórikónazóls fyrir tilstilli karbamazepíns og langvirkra barbitúrata.	Frábending (sjá kafla 4.3)

Lyf [Milliverkunarháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf
Efavírenz (bakritahemill sem ekki er núkleósíð) [CYP450 virkir; CYP3A4 hvarfefni og hemill] Efavírenz 400 mg QD gefið samtímis voríkónazóli 200 mg BID* Efavírenz 300 mg QD, gefið samtímis voríkónazóli 400 mg BID*	Efavírenz C_{max} ↑ 38% Efavírenz AUC_{τ} ↑ 44% Voríkónazól C_{max} ↓ 61% Voríkónazól AUC_{τ} ↓ 77% Borið saman við efavírenz 600 mg QD, Efavírenz C_{max} ↔ Efavírenz AUC_{τ} ↑ 17% Borið saman við voríkónazól 200 mg BID, Voríkónazól C_{max} ↑ 23% Voríkónazól AUC_{τ} ↓ 7%	Ekki má gefa venjulega skammta af voríkónazóli með skömmtum af efavírenzi sem eru 400 mg QD eða stærri samtímis (sjá kafla 4.3). Gefa má voríkónazól samtímis efavírenzi ef viðhaldsskammtur voríkónazóls er aukinn í 400 mg BID og efavírenz skammtur er minnkaður í 300 mg QD. Þegar gjöf voríkónazóls er hætt skal gefa upphaflegan skammt af efavírenzi (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Korndrjóraalkalóíðar (þar með talið en ekki takmarkað við: ergótamín og díhýdróergótamín) [CYP3A4 hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að voríkónazól auki plasmabéttni korndrjóraalkalóíða og leiði til korndrjólacitrunar.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Lúrasídón [CYP3A4 hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að voríkónazól auki plasmabéttni lúrasídóns marktækt.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Naloxegól [CYP3A4 hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að voríkónazól auki plasmabéttni naloxególs marktækt.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Rífabútín [öflugur CYP450 virkir] 300 mg QD 300 mg QD (gefið samtímis voríkónazóli 350 mg BID)* 300 mg QD (gefið samtímis voríkónazóli 400 mg BID)*	Voríkónazól C_{max} ↓ 69% Voríkónazól AUC_{τ} ↓ 78% Borið saman við voríkónazól 200 mg BID, Voríkónazól C_{max} ↓ 4% Voríkónazól AUC_{τ} ↓ 32% Rífabútín C_{max} ↑ 195% Rífabútín AUC_{τ} ↑ 331% Borið saman við voríkónazól 200 mg BID, Voríkónazól C_{max} ↑ 104% Voríkónazól AUC_{τ} ↑ 87%	Forðast skal samtímis notkun voríkónazóls og rífabútíns nema ávinningur vegi þyngra en áhættan. Auka má viðhaldsskammt voríkónazóls í 5 mg/kg í bláæð BID eða úr 200 mg í 350 mg til inntöku BID (100 mg í 200 mg til inntöku BID hjá sjúklingum sem eru léttari en 40 kg) (sjá kafla 4.2). Nákvæmt eftirlit með öllum blóðgildum og aukaverkunum af völdum rífabútíns (t.d. æðahjúpsbólgu) er ráðlagt þegar rífabútín er gefið ásamt voríkónazóli.
Rifampicín (600 mg QD) [öflugur CYP450 virkir]	Voríkónazól C_{max} ↓ 93% Voríkónazól AUC_{τ} ↓ 96%	Frábending (sjá kafla 4.3)

Lyf [Milliverkunarháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Rítónavír (próteasahemill) [öflugur CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni] Stór skammtur (400 mg BID) Lítill skammtur (100 mg BID)*	Rítónavír C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vórikónazól C_{max} ↓ 66% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 82% Rítónavír C_{max} ↓ 25% Rítónavír AUC_{τ} ↓ 13% Vórikónazól C_{max} ↓ 24% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 39%	Ekki má gefa vórikónazól samtímis stórum skömmtum af rítónavíri (400 mg og stærri BID) (sjá kafla 4.3). Forðast á að gefa vórikónazól samtímis litlum skömmtum af rítónavíri (100 mg BID), nema mat á áhættu/ávinningi fyrir sjúklinginn réttlæti notkun vórikónazóls.
Jónsmessurunni (jóhannesarjurt) [CYP450 virkir; P-gp virkir] 300 mg TID (gefið samtímis stökum 400 mg skammti af vórikónazóli)	Í óháðri, birtri rannsókn, Vórikónazól $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Frábending (sjá kafla 4.3)
Tolvaptan [CYP3A hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni tolvaptans marktækt.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Venetoclax [CYP3A hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt talið að vórikónazól hækki plasmabéttni venetoclax verulega.	Ekki má gefa vórikónazól þegar meðferð með venetoclaxi er hafin eða meðan á skammtatítrun með venetoclaxi stendur (sjá kafla 4.3). Minnkun venetoclax skammta er nauðsynleg samkvæmt lyfjaupplýsingum fyrir venetoclax, við stöðuga daglega gjöf; náð eftirlit með teiknum um eiturvekun er ráðlagt.
Flúkónazól (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemill]	Vórikónazól C_{max} ↑ 57% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 79% Flúkónazól C_{max} ND Flúkónazól AUC_{τ} ND	Ekki hefur verið sýnt fram á hve mikið þyrfti að minnka skammta og/eða tíðni gjafar vórikónazóls og flúkónazóls til að útiloka þessi áhrif. Eftirlit með aukaverkunum tengdum vórikónazóli er ráðlagt, ef vórikónazól er notað á eftir flúkónazóli.

Lyf [Milliverkunaráttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Fenýtóin [CYP2C9 hvarfefni og kröftugur CYP450 virkir] 300 mg QD 300 mg QD (gefið samtímis 400 mg af vorikónazóli BID)*	Vorikónazól C_{max} ↓ 49% Vorikónazól AUC_{τ} ↓ 69% Fenýtóin C_{max} ↑ 67% Fenýtóin AUC_{τ} ↑ 81% Borið saman við vorikónazól 200 mg BID, Vorikónazól C_{max} ↑ 34% Vorikónazól AUC_{τ} ↑ 39%	Ekki á að gefa vorikónazól og fenýtóin samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættu. Nákvæmt eftirlit með plasmagildum fenýtóins er ráðlagt. Fenýtóin má gefa samtímis vorikónazóli ef viðhaldsskammtur vorikónazóls gefinn í bláæð er aukinn í 5 mg/kg BID eða skammtur til inntöku er aukinn úr 200 mg í 400 mg BID (100 mg til 200 mg til inntöku BID hjá sjúklingum sem eru léttari en 40 kg) (sjá kafla 4.2).
Letermovír [CYP2C9 og CYP2C19 virkir]	Vorikónazól C_{max} ↓ 39% Vorikónazól AUC_{0-12} ↓ 44% Vorikónazól C_{12} ↓ 51%	Ef ekki er hægt að komast hjá samtímis gjöf vorikónazóls og letermovírs skal fylgjast með hvort verkun vorikónazóls minnkar.
Flúkloxacillín [CYP450 virkir]	Greint hefur verið frá marktækri lækkun á plasmabéttni vorikónazóls.	Ef ekki er hægt að komast hjá gjöf vorikónazóls samhliða flúkloxacillíni á að fylgjast með mögulegu verkunartapi vorikónazóls (t.d. með mælingum á lækningagildum); það getur þurft að stækka skammt vorikónazóls.
Glasdegib [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vorikónazól auki plasmabéttni glasdegibs og auki með því hættu á lengingu QTc bils.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun, er ráðlagt að fylgjast oft með hjartarafriti (sjá kafla 4.4).
Týrósinkínasa hemlar (þar með talið en ekki takmarkað við: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vorikónazól aukið plasmabéttni týrósinkínasa hemla sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun, er ráðlagt að minnka skammt týrósinkínasa hemilsins og hafa náð klínískt eftirlit með sjúklingi (sjá kafla 4.4).

Lyf [Milliverkunaráttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
<p>Segavarnarlyf</p> <p>Warfarín (30 mg stakur skammtur, gefinn samtímis 300 mg af vórikónazóli BID) [CYP2C9 hvarfefni]</p> <p>Önnur kúmarín til inntöku (þar með talið en ekki takmarkað við: fenprókúmon, asenókúmaról) [CYP2C9 og CYP3A4 hvarfefni]</p>	<p>Hámarks aukning á prótrombintíma var u.þ.b. tvöföld.</p> <p>Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vórikónazól aukið plasmabéttni kúmarína og með því lengt prótrombintíma.</p>	<p>Ráðlagt er að fylgjast vandlega með prótrombintíma eða gera önnur storkupróf og breyta skömmtum segavarnarlyfsins í samræmi við það.</p>
<p>Ivacaftor [CYP3A4 hvarfefni]</p>	<p>Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni ivacaftors með aukinni hættu á aukaverkunum.</p>	<p>Ráðlagt er að minnka skammta ivacaftors.</p>
<p>Benzódíazepín [CYP3A4 hvarfefni]</p> <p>Mídazólám (0,05 mg/kg stakur skammtur í bláæð)</p> <p>Mídazólám (7,5 mg stakur skammtur til inntöku)</p> <p>Önnur benzódíazepín (þar með talið en ekki takmarkað við: tríazólám, alprazólám)</p>	<p>Í óháðri, birtri rannsókn, Mídazólám AUC_{0-∞} ↑ 3,7-falt</p> <p>Í óháðri, birtri rannsókn, Mídazólám C_{max} ↑ 3,8-falt Mídazólám AUC_{0-∞} ↑ 10,3-falt</p> <p>Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni annarra benzódíazepína sem hvarfast fyrir tilstilli CYP3A4 og leiði til langvinnra slævandi áhrifa.</p>	<p>Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammta benzódíazepína.</p>

Lyf [Milliverkunarháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf
<p>Ónæmisbælandi lyf [CYP3A4 hvarfefni]</p> <p>Sirólímus (2 mg stakur skammtur)</p> <p>Everólímus [einnig P-gp hvarfefni]</p> <p>Cíklósporín (hjá nýrnaþegum sem hafa náð jafnvægi og fá langvarandi meðferð með cíklósporíni)</p> <p>Takrólímus (0,1 mg/kg stakur skammtur)</p>	<p>Í óháðri, birtri rannsókn, Sirólímus C_{max} ↑ 6,6-falt Sirólímus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-falt</p> <p>Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að voríkónazól auki plasmabættni everólímus marktækt.</p> <p>Cíklósporín C_{max} ↑ 13% Cíklósporín AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrólímus C_{max} ↑ 117% Takrólímus AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Ekki má gefa voríkónazól og sirólímus samtímis (sjá kafla 4.3).</p> <p>Samhliðagjöf voríkónazóls og everólímus er ekki ráðlögð þar sem talið er að voríkónazól auki þéttni everólímus marktækt (sjá kafla 4.4).</p> <p>Þegar voríkónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka cíklósporín er mælt með því að helminga cíklósporín skammtinn og hafa nákvæmt eftirlit með cíklósporín gildum. Hækkuð gildi cíklósporíns hafa verið tengd eiturverkunum á nýru. <u>Þegar gjöf voríkónazóls er hætt er mælt með því að fylgjast nákvæmlega með cíklósporín gildum og auka skammtinn eftir þörfum.</u></p> <p>Þegar voríkónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka takrólímus er mælt með því að minnka takrólímus skammtinn í þriðjung af venjulegum skammti og hafa nákvæmt eftirlit með takrólímus gildum. Hækkuð gildi takrólímus hafa verið tengd eiturverkunum á nýru. <u>Þegar gjöf voríkónazóls er hætt þarf að fylgjast nákvæmlega með takrólímus gildum og auka skammt þess eftir þörfum.</u></p>
<p>Langverkandi ópíóíðar [CYP3A4 hvarfefni]</p> <p>Oxýkódón (10 mg stakur skammtur)</p>	<p>Í óháðri, birtri rannsókn, Oxýkódón C_{max} ↑ 1,7- falt Oxýkódón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-falt</p>	<p>Íhuga ætti að minnka skammta oxýkódóns og annarra langverkandi ópíóíða sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. hýdrókódón). Títt eftirlit með aukaverkunum tengdum langverkandi ópíóíðum gæti verið nauðsynlegt.</p>

Lyf [<i>Milliverkunaraháttur</i> (<i>mechanism of interaction</i>)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Metadón (32-100 mg QD) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	R-metadón (virkt) C_{max} ↑ 31% R-metadón (virkt) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadón C_{max} ↑ 65% S-metadón AUC_{τ} ↑ 103%	Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum metadóni, þ.m.t. lengingu QTc-bils, er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta metadóns.
Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) [<i>CYP2C9 hvarfefni</i>] Íbúprófen (400 mg stakur skammtur) Díklófenak (50 mg stakur skammtur)	S-íbúprófen C_{max} ↑ 20% S-íbúprófen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Díklófenak C_{max} ↑ 114% Díklófenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum NSAID lyfjum er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta af NSAID lyfjum.
Ómeprazól (40 mg QD)* [<i>CYP2C19 hemill; CYP2C19 og CYP3A4 hvarfefni</i>]	Ómeprazól C_{max} ↑ 116% Ómeprazól AUC_{τ} ↑ 280% Vórikónazól C_{max} ↑ 15% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 41% Vórikónazól gæti einnig hindrað aðra prótónupumpuhemla sem eru CYP2C19 hvarfefni og valdið hækkaðri þéttni þessara lyfja í plasma.	Ekki er þörf á að breyta skömmtum vórikónazóls. Þegar hefja á gjöf vórikónazóls hjá sjúklingum sem þegar taka 40 mg eða meira af ómeprazóli er mælt með því að helminga ómeprazól skammtinn.
Getnaðarvarnarlyf til inntöku* [<i>CYP3A4 hvarfefni; CYP2C19 hemill</i>] Noretisterón/etinýlestradíól (1 mg/0,035 mg QD)	Etinýlestradíól C_{max} ↑ 36% Etinýlestradíól AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterón C_{max} ↑ 15% Noretisterón AUC_{τ} ↑ 53% Vórikónazól C_{max} ↑ 14% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 46%	Eftirlit með aukaverkunum tengdum getnaðarvarnarlyfjum til inntöku og aukaverkunum tengdum vórikónazóli er ráðlagt.
Stuttverkandi ópíóíðar [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>] Alfentaníl (20 µg/kg stakur skammtur, gefið samtímis naloxóni) Fentanýl (5 µg/kg stakur skammtur)	Í óháðri, birtri rannsókn, Alfentaníl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-falt Í óháðri, birtri rannsókn, Fentanýl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-falt	Íhuga skal minnkun skammta af alfentaníli, fentanýli og öðrum stuttverkandi ópíóíðum sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotin eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl). Áframhaldandi og títt eftirlit með öndunarbælingu og öðrum aukaverkunum sem tengjast ópíóíðum er ráðlagt.
Státín (t.d. lovastátín) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þó engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni statína sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 og geti leitt til rákvöðvalýsu.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf vórikónazóls og statína sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 skal hugleiða hvort minnka þurfi skammt statína.
Súlfónýlúreasambönd (þar með talið en ekki takmarkað við: tolbútamíð, glipisíð, glýbúríð) [<i>CYP2C9 hvarfefni</i>]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól hækki plasmabéttni súlfónýlúreasambanda og valdi blóðsykurslækkun.	Nákvæmt eftirlit með blóðsykri er ráðlagt. Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt súlfónýlúreasambanda.

Lyf [<i>Milliverkunaraháttur</i> (<i>mechanism of interaction</i>)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Vinka alkalóíðar (þar með talið en ekki takmarkað við: vinkristín og vinblastín) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vorikónazól hækki plasmabéttni vinka alkalóíða og valdi eituráhrifum á taugar.	Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt vinka alkalóíða.
Aðrir HIV próteasa hemlar (þar með talið en ekki takmarkað við: sakvínavír, amprenavír og nelfinavír)* [<i>CYP3A4 hvarfefni og hemlar</i>]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> benda til að vorikónazól geti hindrað umbrot HIV próteasa hemla og að HIV próteasa hemlar geti hindrað umbrot vorikónazóls.	Nákvæmt eftirliti m.t.t. lyfjaceutrunar og/eða minnkunar á verkun og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta.
Aðrir bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)) (þar með talið en ekki takmarkað við: delavírdín, nevírapín)* [<i>CYP3A4 hvarfefni, hemlar eða CYP450 virkjar</i>]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> sýna að NNRTI geta hindrað umbrot vorikónazóls og að vorikónazól geti hindrað umbrot NNRTI. Áhrif efavírenz á vorikónazól benda til þess að NNRTI geti örvað umbrot vorikónazóls.	Nákvæmt eftirliti m.t.t. lyfjaceutrunar og/eða minnkunar á verkun og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta.
Tretinóín [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vorikónazól aukið þéttni tretinóíns og aukið hættu á aukaverkunum (sýndarheilæxli, blóðkalsíumhækkun).	Skammtaaðlögun tretinóíns er ráðlögð meðan á meðferð með vorikónazóli stendur og eftir að henni er hætt.
Címetidín (400 mg BID) [<i>ósértækur CYP450 hemill og hækkar pH í maga</i>]	Vorikónazól C_{max} ↑ 18% Vorikónazól AUC_{τ} ↑ 23%	Engin skammtaaðlögun
Dígoxín (0,25 mg QD) [<i>P-gp hvarfefni</i>]	Dígoxín C_{max} ↔ Dígoxín AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun
Indínavír (800 mg TID) [<i>CYP3A4 hemill og hvarfefni</i>]	Indínavír C_{max} ↔ Indínavír AUC_{τ} ↔ Vorikónazól C_{max} ↔ Vorikónazól AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun
Sýklalyf af flokki makrólíða: Erýtrómýsín (1 g BID) [<i>CYP3A4 hemill</i>] Azitrómýsín (500 mg QD)	Vorikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vorikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔ Áhrif vorikónazóls á erýtrómýsín og azitrómýsín eru óþekkt.	Engin skammtaaðlögun
Mýcófénólsýra (1 g stakur skammtur) [<i>UDP-glúkúrónýltransferasa hvarfefni</i>]	Mýcófénólsýra C_{max} ↔ Mýcófénólsýra AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun

Lyf [Milliverkunarháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf
Barksterar Prednisólón (60 mg stakur skammtur) [CYP3A4 hvarfefni]	Prednisólón C_{max} ↑ 11% Prednisólón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Engin skammtaaðlögun Fylgjast skal vel með sjúklingum í langvarandi meðferð með vórikónazóli og barksterum (þ.m.t. barksterar til innöndunar eins og budesoníð og barksterar í nefhol) vegna nýrnahettubarkarbilunar bæði meðan á meðferðinni stendur og þegar notkun vórikónazóls er hætt (sjá kafla 4.4).
Ranitidín (150 mg BID) [hækkar pH í maga]	Vórikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun VFEND á meðgöngu.

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

VFEND má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur móður vegi augljóslega þyngra en hugsanleg hættu fyrir fóstur.

Konur á barneignaraldri

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

Brjóstgjöf

Ekki hefur verið rannsakað hvort vórikónazól skilst út í brjóstamjól. Hætta verður brjóstgjöf þegar meðferð með VFEND hefst.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggisupplýsingar

Öryggi vórikónazóls hjá fullorðnum er byggt á samþættum upplýsingagrunni um öryggi lyfsins hjá yfir 2.000 einstaklingum (þ.m.t. 1.603 fullorðnum sjúklingum í meðferðarrannsóknum) og til viðbótar 270 fullorðnum í fyrirbyggjandi meðferðarrannsóknum. Um er að ræða sundurleitt þýði þar sem m.a. voru sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma, HIV sýktir einstaklingar með candidasýkingar í vélinda

og illviðráðanlegar sveppasýkingar, sjúklingar án kynningafæðar en með candidasýkingu í blóði eða ýrumyglu sveppasýkingar (aspergillosis) og heilbrigðir sjálfboðaliðar.

Algengustu skráðu aukaverkanirnar voru sjónskerðing, sótthiti, útbrot, uppköst, ógleði, niðurgangur, höfuðverkur, bjúgur á útlimum, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, andnað og kviðverkir.

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

Tafla yfir aukaverkanir

Þar sem flestar rannsóknirnar voru opnar eru í töflunni hér á eftir allar aukaverkanir með hugsanleg orsakatengsl og tíðniflokkar þeirra hjá 1.873 fullorðnum úr sameinuðum meðferðar- (1.603) og fyrirbyggjandi (270) rannsóknum, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni.

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá einstaklingum sem fengu vórikónazol:

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		skútabólga	sýndarhimmuristilbólga (pseudomembranous colitis)		
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		flöguþekjukrabbamein (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur)*,**			
Blóð og eitlar		kynningahráp ¹ , blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð ² , hvítfrumnafæð, blóðleysi	beinmergsbilun, eitlastækkun, eosínafíklafjölgun	dreifð blóðstorknun (DIC)	
Ónæmiskerfi			ofnæmi	bráðaofnæmi	
Innkirtlar			skert starfsemi nýrnahettubarkar, skjaldvakabrestur (hypothyroidism)	skjaldvakaóhóf (hyperthyroidism)	
Efnaskipti og næring	bjúgur á útlimum	blóðsykurslækkun, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun			

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Geðræn vandamál		þunglyndi, ofskynjanir, kvíði, svefnleysi, æsingur, ringlun			
Taugakerfi	höfuðverkur	krampar, yfirið, skjálfti, ofstæling ³ , náladofi, svefnhöfgi, sundl	heilabjúgur, heilakvilli ⁴ , utanstrýtuheilkenni ⁵ , úttaugakvilli, ósamhæfing hreyfinga, snertiskynsminnkun, breyting á bragðskyni	lifrarheilakvilli, Guillain-Barre heilkenni, augntin	
Augu	sjónskerðing ⁶	blæðing í sjónhimnu	sjóntaugartruflun ⁷ , doppubjúgur ⁸ , augnvöðvaspennutrufun (oculogyric crisis), tvísýni, hvítubólga, hvarmabólga	sjóntaugarvisnun, ógegnsæi glæru	
Eyru og vöfundarhús			heyrnarskerðing, svimi, eyrnasuð		
Hjarta		ofansleglahjartslátt arglöp (arrhythmia supraventricular), hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur	sleglatitringur (ventricular fibrillation), aukaslög frá sleglum (ventricular extrasystoles), sleglahraðtaktur (ventricular tachycardia), lenging á QTc-bili á hjartarafriti, ofansleglahraðtaktur (supraventricular tachycardia)	Torsades de Pointes, algjört gáttasleglarof (atrioventricular block complete), greinrof (bundle branch block), leiðsluhnústakttruflanir (nodal rhythm)	
Æðar		lágbrýstingur, bláæðabólga	segabláæðabólga, vessaæðabólga		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	andnauð (respiratory distress) ⁹	brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome), lungnabjúgur			

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Meltingarfæri	niðurgangur, uppköst, kviðverkur, ógleði	varaproti, meltingartruflanir, hægðatregða, tannholdsbólga	lífhimnubólga, brisbólga, þrúttunga, skeifugarnarbólga, maga- og garnabólga, tungubólga		
Lifur og gall	óeðlileg lifrarpróf	gula, gula af völdum gallteppu, lifrabólga ¹⁰	lifrabíllun, lifrastækkun, gallblöðrubólga, gallsteinar		
Húð og undirhúð	útbrot	skinnflagningsbólga, hárlas, dröfnuörðuútbrot, kláði, hörundsroði, ljóseiturhrif ^{**}	Stevens-Johnson heilkenni ⁸ , purpuri, ofsakláði, ofnæmishúðbólga, örðuútbrot, dröfnuútbrot, exem	húðþekjudrepslos ⁸ , lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) ⁸ , ofsabjúgur, geislunarhyrning*, regnbogaroðasótt, psoriasis, lyfjáútpot	helluroði í húð*, freknur*, linsufreknur*
Stoðkerfi og bandvefur		bakverkur	liðbólga, beinhimnubólga*,* *		
Nýru og þvægfæri		bráð nýrnabilun, blóðmiga	drep í nýrnápíplum, prótínmiga, nýrnabólga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	sóthiti	brjóstverkur, andlitsbjúgur ¹¹ , þróttleysi, kuldahrollur	aukaverkanir á stungustað, influensulík einkenni		
Rannsóknaniðurstöður		hækkað kreatínín í blóði	aukið þvægfni í blóði, hækkað kólesteról í blóði		

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

**Tíðniflokkun er byggð á áhorfsrannsókn sem nýtti raungögn frá almennum gagnaveitum í Svíþjóð

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

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

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

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

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

⁶ Sjá málsgreinina „sjónskerðing“ í kafla 4.8.

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

⁸ Sjá kafla 4.4.

⁹ Þ.m.t. mæði og áreynslumæði.

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

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

Lýsing valinna aukaverkana

Sjónskerðingar

Í klínískum rannsóknum voru sjónskerðingar (þ.m.t. þokusýn, ljósfælni, grænsýni, litskynvilla, litblinda, blásýni, augnröskun, baugasýn (halo vision), náttblinda, sveiflusýni (oscillopsia), blossasýn, sindurflekkir (scintillation scotoma), minnkuð sjónskerpa, birtusýn (visual brightness), sjónsviðsgalli, augngrugg og gulsýni) við vórikónazólmeðferð mjög algengar. Þessar sjónskerðingar voru skammvinnar og gengu algerlega til baka og hjöðnuðu yfirleitt af sjálfu sér á innan við 60 mínútum og engin klínískt marktæk langtíma áhrif komu fram. Sýnt var fram á að þessi áhrif minnka með endurteknum skömmtum vórikónazóls. Sjónskerðingarnar voru yfirleitt vægar, leiddu sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð og höfðu engin langvarandi áhrif. Sjónskerðingarnar geta verið tengdar hærri blóðþéttni og/eða stærri skömmtum.

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

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

Áhrif á húð

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

Ef sjúklingur fær útbrot á að fylgjast vel með honum og hætta meðferð með VFEND ef sár myndast. Einstaka sinnum hefur verið greint frá ljósnæmum húðbreytingum eins og freknum, linsufreknum og geislunarhyrningu, sérstaklega eftir langtíma meðferð (sjá einnig kafla 4.4).

Hjá sjúklingum á langtímameðferð með VFEND hefur verið tilkynnt um flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur); verkunarháttur er óþekktur (sjá kafla 4.4).

Lifrarpróf

Heildartíðni transamínasahækkunar >3 sinnum eðlileg efri mörk (ULN) (ekki nauðsynlega aukaverkun) í samantektargreiningu á klínískum rannsóknum á vórikónazóli var 18,0% (319/1.768) hjá fullorðnum einstaklingum og 25,8% hjá börnum (73/283) sem fengu vórikónazól í meðferðar- og fyrirbyggjandi skömmtum. Óeðlileg lifrarpróf geta tengst hárra blóðþéttni og/eða skömmtum. Helstu breytingarnar sem staðfestar voru með lifrarprófum gengu annaðhvort til baka á meðan á meðferð stóð án þess að breyta þyrfti skömmtum eða í kjölfar skammtabreytingar þar á meðal að meðferð var hætt.

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

Einkenni tengd gjöf innrennslis í bláæð

Örsjaldan komu fram, hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu vórikónazól sem innrennslis í bláæð einkenni sem líkjast ópóslósti þar með talin hitasteypa, hiti, aukinn sviti, hraðsláttur, þrengsli fyrir brjósti, mæði, yfirlið, ógleði, kláði og útbrot. Einkenni komu fram um leið og gjöf innrennslislyfsins var hafin (sjá kafla 4.4).

Fyrirbyggjandi meðferð

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

Börn

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtun

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

Ekkert mótefni gegn vórikónazóli er þekkt

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf til almennrar notkunar, triázólafléiður, ATC-flokkur: J02A C03.

Verkunarháttur

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

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í 10 meðferðarrannsóknum var miðgildi meðal plasmabéttni hjá þátttakendum í öllum rannsóknum 2.425 ng/ml (fjórðungsvikmörk 1.193 til 4.380 ng/ml) og miðgildi hámarks plasmabéttni 3.742 ng/ml (fjórðungsvikmörk 2.027 til 6.302 ng/ml). Í meðferðarrannsóknum reyndust ekki vera jákvæð tengsl milli meðal-, hámarks- og lágmarksbéttni vórikónazóls og verkun og hafa þessi tengsl ekki verið rannsökuð í rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferðum.

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

Verkun og öryggi

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

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

Aðrar sveppasýkingar sem voru meðhöndlaðar (oft annaðhvort með svörun að hluta eða fulla svörun) voru einangruð tilvik af *Alternaria* spp. *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. þar á meðal *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. þar með talda sýkingar af völdum *T. beigeli*.

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

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

Næmismörk

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

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

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

Næmismörk EUCAST

Tegundir Candida og Aspergillus	Næmismörk lágmarksheftistyrks (mg/l)	
	≤Næmi	>Ónæmi
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Ófullnægjandi gögn (IE)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	IE	IE
Næmismörk óháð tegund fyrir <i>Candida</i> ³	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	IE ⁵	IE ⁵
Næmismörk óháð tegund ⁶	IE	IE

¹ Stofnar með lágmarksheftistyrksgildi yfir viðmiðunar-/millimörkum eru mjög sjaldgæfir, eða ekki hefur verið greint frá þeim. Endurtaka verður greiningu og næmispróf fyrir sveppalyfjum á öllum slíkum stofnum og ef niðurstöðurnar eru staðfestar verður að senda viðkomandi stofna á viðmiðunarrannsóknarstofu. Þar til sýnt er fram á klíniska svörun fyrir staðfesta stofna með meiri lágmarksheftistyrk en núverandi heftinæmismörk skulu þeir taldir ónæmir. Fram kom 76% klínísk svörun í sýkingum af völdum þeirra tegunda sem taldar eru upp hér fyrir neðan þegar lágmarksheftistyrkur var lægri en eða jafn faraldsfræðilegum þröskuldsgildum. Því teljast villigerðarstofnar *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* næmir.

² Faraldsfræðileg þröskuldsgildi fyrir þessar tegundir eru almennt hærri en fyrir *C. albicans*.

³ Næmismörk óháð tegund voru ákvörðuð á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf/lyfhrif og eru óháð dreifingu lágmarksheftistyrks tiltekinna *Candida* tegunda. Þau eru eingöngu notuð fyrir sýkla sem hafa engin tiltekin næmismörk.

⁴ Tæknilegt óvissustig (ATU) er 2. Tilkynnið sem ónæmi með eftirfarandi athugasemd: „Við sumar klínískar aðstæður (ekki ífarandi gerðir) má nota vórikónazól að því gefnu að nægileg útsetning sé tryggð“.

⁵ Faraldsfræðileg þröskuldsgildi fyrir þessar tegundir eru almennt einni tvöfaldri þynningu hærri en hjá *A. fumigatus*.

⁶ Næmismörk óháð tegund hafa ekki verið ákvörðuð.

Klínísk reynsla

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

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

Viðunandi svörun (full hjöðnun, eða hjöðnun að hluta til á öllum einkennum og breytingum sem sáust með röntgenmyndum eða berkjuspeglun við upphaf rannsóknar og rekja mátti til sýkingarinnar) fékkst hjá 53% sjúklinga sem fengu vórikónazól samanborið við 31% sem fengu samanburðarlyfið. Hlutfall

lifunar eftir 84 sólarhringa eftir vórikónazólmeðferð var tölfræðilega marktækt hærra en hlutfall lifunar eftir samanburðarmeðferðina og kostir vórikónazóls voru tölfræðilega marktækt meiri bæði varðandi lengd lifunar og varðandi þann tíma sem leið þar til hætta þurfti meðferð vegna eiturráhrifa.

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

Þessar rannsóknir náðu yfir ýrummyglusýkingar í heila, skútum (sinus), lungum og dreifðar ýrummyglusýkingar hjá sjúklingum með ígræddan beinmerg eða líffæri, illkynja blóðsjúkdóma, krabbamein og alnæmi.

Candidasýkingar í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með daufkyrningafæð

Verkun vórikónazóls sem fyrsta meðferð við candidasýkingum í blóði var borin saman við meðferð með amfóterisín B fylgt eftir með flúkónazólmeðferð í opinni samanburðarrannsókn. Þrjúhundruð og sjötíu sjúklingar án daufkyrningarfæðar (eldri en 12 ára) með staðfesta candidasýkingu í blóði tóku þátt í rannsókninni, þar af fengu 248 vórikónazólmeðferð. Níu einstaklingar í vórikónazólhópnum og 5 í hópnum sem fékk amfóterisín B og síðan flúkónazól voru einnig með sýkingar, staðfestar með sveppaprófunum, í djúpum vefjum. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi voru útilokaðir frá rannsókninni. Í báðum hópnum var miðgildi meðferðartímans 15 sólarhringar. Í frumgreiningu var árangur, samkvæmt niðurstöðum matsnefndar, óvitandi um meðferðina (Data Review Committee (DRC) blinded to medication) skilgreindur sem hjöðnun/bati allra klínískra einkenna og merkja um sýkingu með upprætingu candida úr blóði og sýktum djúpum vefjum 12 vikum eftir að meðferð lauk. Samkvæmt skilgreiningu þar meðferðin ekki árangur hjá sjúklingum sem ekki var lagt mat á 12 vikum eftir að meðferð lauk. Í þessari rannsókn kom fram árangur hjá 41% sjúklinga í báðum hópum.

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

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

Alvarlegar erfiðar candidasýkingar

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

Sýkingar af völdum *Scedosporium* og *Fusarium*

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

Scedosporium spp.: Góður árangur náðist með vórikónazólmeðferð hjá 16 (full svörun hjá 6, svörun að hluta hjá 10) af 28 sjúklingum með *S. apiospermum* og hjá 2 (svörun að hluta hjá báðum) af

7 sjúklingum með *S. prolificans* sýkingu. Til viðbótar náðist árangur hjá 1 af 3 sjúklingum með sýkingar orsakaðar af meira en einni tegund þar á meðal *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Góður árangur náðist hjá 7 (full svörun hjá 3, svörun að hluta hjá 4) af 17 sjúklingum sem fengu vórikónazolmeðferð. Af þessum 7 sjúklingum voru 3 með augnsýkingu, 1 með skútasýkingu (sinus) og 3 með dreifða sýkingu. Að auki voru fjórir sjúklingar með *fusarius* sýkingar og sýkingar af blönduðum uppruna meðhöndlaðir og hjá 2 þeirra bar meðferðin árangur.

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

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

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

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

Endapunktur rannsóknar	Vórikónazol N=224	Ítrakónazol N=241	Mismunur í hlutföllum og 95% öryggisbilið (CI)	P-gildi
Árangur á degi 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Árangur á degi 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Lauk a.m.k. 100 dögum í fyrirbyggjandi meðferð með rannsóknarlyfi	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Lifði til dags 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu meðan rannsóknarlyfið var notað	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Aðalendapunktur rannsóknarinnar

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

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

Brátt kynningahvítblæði

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

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikiörkum

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

Mergeyðandi undirbúningsmeðferðir

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

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikiörkum

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

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

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

Staðfestar eða grunaðar ífarandi sveppasýkingar komu fram hjá 7,5% (3/40) sjúklinga á fyrsta árinu eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma, þ.m.t. ein candidasýking, ein af völdum scedosporiosis (báðar bakslag vegna fyrri ífarandi sveppasýkinga) og ein okmygla (e. zygomycosis). Lifunarhlutfallið á degi 180 var 80,0% (32/40) og 70,0% (28/40) eftir eitt ár.

Meðferðarlengd

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

Börn

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

meðferðar 85,7% (6/7) og hjá sjúklingum með EC var heildarsvörunartíðni á heimsvísu við lok meðferðar 70% (7/10). Heildarsvörunartíðni (ICC og EC samanlagt) var 88,9% (8/9) fyrir 2 til <12 ára og 62,5% (5/8) fyrir 12 til <18 ára.

Klínískar rannsóknir, athuganir á QTc-bili

Til að meta áhrif á QTc-bil hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var gerð víxluð slembivalsrannsókn á stökum skammti með samanburði við lyfleysu og voru notaðir þrír skammtar af voríkónazóli og ketakónazól til inntöku. Að meðaltali var hámarks lenging á QTc miðað við upphafsgildi eftir samanburð við lyfleysu 5,1 msek. fyrir 800 mg skammt af voríkónazóli; 4,8 msek. fyrir 1.200 mg skammt og 8,2 msek. fyrir 1.600 mg skammt en 7,0 msek. fyrir 800 mg skammt af ketakónazóli. Hjá engum úr hópi þátttakenda lengdist QTc um meira en ≥ 60 msek. miðað við upphafsgildi. Hjá engum mældist bilið lengra en 500 msek., sem er viðmiðunargildi fyrir það sem skiptir máli klínískt.

5.2 Lyfjahvörf

Almenn lýsing

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

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

Frásog

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

Dreifing

Við stöðuga plasmabættni er dreifingarrúmmál voríkónazóls áætlað 4,6 l/kg, sem bendir til mikillar dreifingar til vefja. Próteinbinding í plasma er áætluð 58%.

Sýni úr heila- og mænuvökva 8 sjúklinga sem fengu voríkónazól þegar önnur meðferð brást (compassionate programme) sýndu mælanlegt magn voríkónazóls hjá öllum sjúklingum.

Umbrot

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

Mismunur á lyfjahvörfum voríkónazól á milli einstaklinga er mikill.

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

sem umbrot eru mikil er útsetning vórikónazóls að meðaltali tvöfalt meiri en hjá þeim sem eru arfhreinir og með mikil umbrot.

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

Brotthvarf

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

Eftir gjöf geislamerkts skammts vórikónazóls fundust um það bil 80% af geislavirkninni í þvagi eftir endurtekna gjöf í æð og um það bil 83% eftir inntöku endurtekinnna skammta.

Meirihluti (>94%) af geislamerktum skammti skilst út á fyrstu 96 klukkustundunum eftir gjöf hvort heldur sem er eftir inntöku eða inndælingu í æð.

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

Lyfjahlvörf hjá sérstökum hópum sjúklinga

Kyn

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

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

Aldraðir

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

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

Börn

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

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

8 mg/kg skammtur í bláæð veldur u.þ.b. tvöfaldri útsetningu vórikónazóls miðað við 9 mg/kg skammt til inntöku.

Stærri viðhaldsskammtar í bláæð hjá börnum en fullorðnum endurspegla meiri úthreinsunargetu hjá börnum vegna hærra hlutfalls lifrarmassa af líkamsþyngd. Hins vegar getur aðgengi eftir inntöku verið takmarkað hjá börnum með vanfrásog og mjög litla líkamsþyngd miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með gjöf vórikónazóls innrennslislyfs.

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarástarfsemi

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súlfóbútýleterbetasýklódextrín natríum (SBECD).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má gefa VFEND innrennslislyf með sömu slöngu eða holnál samtímis öðrum lyfjum sem eru gefin sem innrennsli. Skoða skal pokann til að tryggja að innrennslinu sé lokið. Þegar innrennslisgjöf VFEND er lokið, má nota slönguna til innrennslis annarra lyfja sem eru gefin sem innrennsli.

Blóðhlutar og skammtíma innrennsli af elektrólýtaþykkni:

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

Næring í æð:

Ekki þarf að stöðva næringu í æð (Total parenteral nutrition (TPN)), þegar VFEND er ávísað, en næringuna þarf að gefa sem innrennsli um aðskilda slöngu. Ef innrennsli er um fjölrása æðalegg þarf að gefa næringu í æð um aðra rás en þá sem VFEND er gefið um.

Ekki má þynna VFEND með 4,2% natríumbíkarbónat innrennslislyfi.

Samrýmanleiki við aðra styrkleika er óþekktur.

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

6.3 Geymsluþol

3 ár.

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

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 24 klst. við 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma óblandað lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

30 ml glært glerhettuglas úr gleri af tegund I, með gúmmítappa og álhettu með plastinnsigli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Duftið er leyst upp með annaðhvort 19 ml af vatni fyrir stungulyf, eða 19 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríði innrennslislyfi, lausn, þannig fást 20 ml af tæru þykkni sem inniheldur 10 mg/ml af voríkónazóli, sem draga má úr glasinu. Fergið VFEND hettuglasinu ef lofttæmi togar ekki leysinn inn í glasið. Ráðlagt er að nota staðlaða 20 ml sprautu (ekki sjálfvirka) til að vera viss um að nákvæmt magn (19,0 ml) af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyf, lausn sé

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

Fyrir gjöf er því magni af lausninni sem nota á bætt út í innrennslislyf sem mælt er með (sjá eftirfarandi töflu) þannig að lokastyrkur vórikónazól lausnarinnar verði 0,5-5 mg/ml.

Uppleysta lausn má þynna með:

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

Samrýmanleiki vórikónazól við önnur innrennslislyf en talin eru upp hér að ofan eða í kafla 6.2 er óþekktur.

Rúmmál sem þarf af VFEND þykkni 10 mg/ml

Líkamsþyngd (kg)	Rúmmál sem þarf af VFEND þykkni (10 mg/ml):				
	3 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	4 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	6 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	8 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	9 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)
10	-	4,0 ml (1)		8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)		12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)		16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)		20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	

Nánari upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn er að finna í lok fylgiseðilsins.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/212/025

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. mars 2002.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. febrúar 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

VFEND 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af dreifunni inniheldur 40 mg af vorikónazóli eftir blöndun með vatni.

Hver flaska inniheldur 3 g af vorikónazóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af dreifunni inniheldur 0,54 g af súkrósa.

Hver ml af dreifunni inniheldur 2,40 g af natríumbensóati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, dreifa.

Hvítt til beinhvítt mixtúruduft

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

VFEND er breiðvirkt tríazol sveppalyf og eru ábendingar þess handa fullorðnum og börnum 2 ára og eldri eftirfarandi:

Meðferð á ífarandi aspergillosis.

Meðferð á candidasýkingum í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með daufkyrningafæð.

Meðferð á alvarlegum ífarandi candidasýkingum (þar á meðal *C. krusei*) sem eru flúkónazólónæmar.

Meðferð á alvarlegum sveppasýkingum af völdum *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

VFEND er einnig fáanlegt sem 50 mg og 200 mg filmuhúðaðar töflur og 200 mg innrennslisstofn, lausn.

Meðferð

Fullorðnir

Hefja á meðferð með gjöf ákveðinna hleðsluskammta, annaðhvort með gjöf VFEND í bláæð eða til inntöku, til að ná á fyrsta degi sem næst stöðugri plasmabéttni. Á grundvelli þess hversu mikið

aðgengið er eftir inntöku (96%; sjá kafla 5.2) má skipta á gjöf í bláæð og gjöf til inntöku eftir klínísku ástandi.

Ítarlegar upplýsingar um ráðlagðar skammtastærðir eru í eftirfarandi töflu:

	Gjöf í bláæð	Til inntöku	
		Sjúklingar 40 kg eða þyngrri*	Sjúklingar léttari en 40 kg*
Hleðsluskammtur (fyrstu 24 klst.)	6 mg/kg á 12 klst. fresti	10 ml (400 mg) á 12 klst. fresti	5 ml (200 mg) á 12 klst. fresti
Viðhaldsskammtur (eftir fyrstu 24 klst.)	4 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	5 ml (200 mg) tvisvar sinnum á sólarhring	2,5 ml (100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring

* Á einnig við um sjúklinga 15 ára og eldri

Lengd meðferðar

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

Skammtaaðlögun (fullorðnir)

Ef svörum sjúklings við meðferð er ófullnægjandi má auka viðhaldsskammt í 7,5 ml (300 mg) til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring. Fyrir sjúklinga léttari en 40 kg má auka skammt til inntöku í 3,75 ml (150 mg) tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef sjúklingur þolir ekki meðferð með stærri skammti skal minnka skammt til inntöku í 1,25 ml (50 mg) þrepum að viðhaldsskammti 5 ml (200 mg) tvisvar sinnum á sólarhring [eða 2,5 ml (100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring fyrir sjúklinga léttari en 40 kg].

Ef um er að ræða fyrirbyggjandi notkun sjá upplýsingar neðar.

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

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

Mælt er með eftirfarandi skömmtum:

	Gjöf í bláæð	Mixtúra
Hleðsluskammtur (fyrstu 24 klst.)	9 mg/kg á 12 klst. fresti	Ekki ráðlagt
Viðhaldsskammtur (eftir fyrstu 24 klst.)	8 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring	0,225 ml/kg (9 mg/kg) tvisvar sinnum á sólarhring [hámarksskammtur er 8,75 ml (350 mg) tvisvar sinnum á sólarhring]

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

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

Þessar ráðlögðu skammtaleiðbeiningar til inntöku hjá börnum byggja á rannsóknum þar sem voríkónazól var gefið sem mixtúra. Líffræðilegt jafngildi milli mixtúru og taflna hefur ekki verið rannsakað hjá börnum. Ef haft er í huga að gert er ráð fyrir styttri tíma í maga og þörmum hjá börnum,

getur frásög taflnanna verið frábrugðið hjá börnum og fullorðnum. Því er mælt með notkun mixtúrunnar hjá börnum á aldrinum 2 til <12 ára.

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

Skammtar af voríkónazóli eiga að vera eins og fyrir fullorðna.

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

Ef svörun sjúklings við meðferð er ófullnægjandi má auka skammtinn í 0,025 ml/kg (1 mg/kg) þrepum [eða í 1,25 ml (50 mg) þrepum, ef meðferð var hafin með 8,75 ml (350 mg) hámarksskammti til inntöku]. Ef sjúklingur þolir ekki meðferðina á að minnka skammtinn í 0,025 ml/kg (1 mg/kg) þrepum [eða í 1,25 ml (50 mg) þrepum, ef meðferð var hafin með 8,75 ml (350 mg) hámarksskammti til inntöku].

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

Fyrirbyggjandi meðferð hjá fullorðnum og börnum

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

Skammtar

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

Lengd fyrirbyggjandi meðferðar

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

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

Eftirfarandi leiðbeiningar eiga bæði við um meðferð og fyrirbyggjandi meðferð

Skammtaaðlögun

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

Skammtaálaganir þegar lyfið er gefið samhliða öðrum lyfjum

Gefa má fenýtóín samhliða voríkónazóli ef viðhaldsskammtur voríkónazóls er aukinn úr 5 ml (200 mg) í 10 ml (400 mg) til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring [2,5 ml (100 mg) í 5 ml (200 mg) til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum léttari en 40 kg], sjá kafla 4.4 og 4.5.

Ef hægt er skal forðast notkun voríkónazóls samhliða rífabútíni. Hins vegar má auka viðhaldsskammtinn af voríkónazóli úr 5 ml (200 mg) í 8,75 ml (350 mg) til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring [2,5 ml (100 mg) í 5 ml (200 mg) til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum léttari en 40 kg] ef þessi lyfjasamsetning er algerlega nauðsynleg, sjá kafla 4.4 og 4.5.

Gefa má efavírenz samhliða voríkónazóli ef viðhaldsskammtur voríkónazóls er aukinn í 10 ml (400 mg) á 12 klukkustunda fresti og skammtur efavírenz er minnkaður um 50%, þ.e. í 300 mg einu sinni á sólarhring. Þegar meðferð með voríkónazóli er hætt skal aftur gefa upphaflegan skammt af efavírenzi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf voríkónazóls sem tekið er inn breytast ekki við skerta nýrnastarfsemi. Þar af leiðandi er ekki þörf á að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Úthreinsun voríkónazóls með blóðskilun er 121 ml/mín. Blóðskilun í 4 klst. fjarlægir ekki voríkónazól nægilega mikið úr blóði til að það réttlæti skammtabreytingu.

Skert lifrarástarfsemi

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

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

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi VFEND hjá sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður úr lifraráprófum (aspartatransamínasi [AST], alaníntransamínasi [ALT], alkalískur fosfáti [ALP] eða heildarbilírubín >5 sinnum efri viðmiðunarmörk).

Voríkónazól hefur verið tengt hækkun á lifraráensímum og vísbendingum um lifraráskemmdir, t.d. gulu og ætti aðeins að nota hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi ef ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Fylgjast þarf nákvæmlega með sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi m.t.t. eiturverkana (sjá kafla 4.8).

Börn

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

Lyfjagiöf

VFEND mixtúru, dreifu á að taka að minnsta kosti einni klukkustund fyrir máltíð, eða tveimur klukkustundum eftir máltíð.

4.3 Frábendingar

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

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

Má ekki nota samtímis rifampicíni, karbamazepíni, fenóbarbitáli og jónsmessurunna því gera má ráð fyrir marktækri lækkun á plasmáþéttni voríkónazóls þegar þessi lyf eru gefin samtímis (sjá kafla 4.5).

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

Má ekki nota samtímis stórum skammti af rítónavíri (400 mg eða meira tvisvar á sólarhring) þar sem rítónavír lækkar þéttni voríkónazóls marktækt í plasma í þessum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.5, fyrir minni skammta sjá kafla 4.4).

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

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

Vórikónasól má ekki nota samhliða naloxególi, sem er CYP3A4 hvarfefni, þar sem aukin plasmabéttni naloxególs getur komið frá hvarfseinkennum ópíóíða af stað (sjá kafla 4.5).

Vórikónasól má ekki nota samhliða tolvaptani þar sem öflugir CYP3A4 hemlar á borð við vórikónazól auka marktækt plasmabéttni tolvaptans (sjá kafla 4.5).

Vórikónasól má ekki nota samhliða lúrasídóni vegna þess að marktæk aukning á útsetningu lúrasídóns getur hugsanlega valdið alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5).

Má ekki nota þegar meðferð með venetoclaxi er hafin eða meðan á skammtatítrun með venetoclaxi stendur. Talið er líklegt að vórikónasól auki plasmabéttni venetoclax verulega og auki hættu á æxlislysuheilkenni (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

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

Hjarta og æðar

Vórikónazól hefur verið tengt við lengingu á QTc-bili. Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum af *torsades de pointes* hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól og höfðu áhættuþætti svo sem sögu um krabbameinslyfjameðferð með eituráhrif á hjarta, hjartavöðvakvilla, lækkað blóðkalíum og samtímis meðferð með lyfjum sem gætu hafa aukið áhrifin. Gæta þarf varúðar þegar vórikónazól er gefið sjúklingum með auknar líkur á hjartsláttartruflunum s.s vegna:

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

Lifrareitrun

Í klínískum rannsóknum á vórikónazóli hafa komið fram tilvik alvarlegra aukaverkana frá lifur (m.a. lifrabólga, gallstífla og svæsin lifrabilun, stundum banvæn). Þessar aukaverkanir komu einkum fram hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma (aðallega illkynja blóðsjúkdóma). Tímabundnar aukaverkanir frá lifur m.a. lifrabólga og gula hafa komið í ljós hjá sjúklingum með enga aðra þekkta áhættuþætti. Lifrabilun hefur yfirleitt gengið til baka þegar meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.8).

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Fylgjast þarf nákvæmlega með sjúklingum sem fá VFEND m.t.t. til eiturverkana á lifur. Klínísk meðferð ætti að fela í sér mælingar á lifrarstarfsemi (einkum á AST og ALT) við upphaf meðferðar með VFEND og a.m.k. vikulega fyrsta mánuð meðferðarinnar. Meðferð skal taka sem stystan mögulegan tíma en sé henni haldið áfram, samkvæmt mati á ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.2), má

draga úr tíðni eftirlitsins og því sinnt mánaðarlega að því gefnu að engar breytingar verði á lifrarprófum.

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

Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

- Ljóseiturhrif (phototoxicity)
VFEND hefur einnig verið tengt ljóseiturhrifum, þ.m.t. aukaverkunum eins og freknum (ephelides), linsufreknum (lentigo), geislunarhringingu (actinic keratosis) og sýndarporfýríu (pseudoporphyria). Hætta á útbrotum/eituráhrifum á húð við samhliðanoktun efna sem auka ljósnæmi (t.d. metótrexat, o.s.frv.) eykst mögulega. Öllum sjúklingum, þ.m.t. börnum, er ráðlagt að forðast útsetningu fyrir beinu sólarljósi meðan á VFEND meðferð stendur og gera ráðstafanir svo sem að klæðast hlífðarfatnaði og sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF).
- Flöguþekjukrabbamein í húð
Flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur) hefur verið tilkynnt hjá sjúklingum og einhverjir þeirra höfðu greint frá ljóseiturhrifum sem komu fram áður. Ef ljóseiturhrif koma fram, skal leita þverfaglegar ráðgjafar, hætta notkun VFEND og íhuga notkun annarra sveppalyfja sem og vísa sjúklingi til sérfræðings í húðlækningum. Ef meðferð með VFEND er haldið skal leggja mat á ástand húðar reglulega og með kerfisbundnum hætti í því skyni að greina og meðhöndla skemmdir á forstigi tímanlega. Hætta skal notkun VFEND ef vart verður við húðskemmdir á forstigi eða flöguþekjukrabbamein (sjá hér á eftir kaflann Langtímameðferð).
- Alvarlegar aukaverkanir í húð
Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, við notkun vórikónazóls. Ef sjúklingur fær útbrot þarf að fylgjast nákvæmlega með honum og hætta skal notkun VFEND ef ástandið versnar.

Nýrnahettur

Greint hefur verið frá skertri starfsemi nýrnahettubarkar sem gekk til baka hjá sjúklingum sem fengu azól, þ.m.t. vórikónazól. Greint hefur verið frá skertri starfsemi nýrnahettubarkar hjá sjúklingum sem fá azól með eða án samhliðagjafar barkstera. Hjá sjúklingum sem fá azól án barkstera tengist skert starfsemi nýrnahettubarkar beinni hömlun steramyndunar af völdum azóla. Hjá sjúklingum sem taka barkstera kann CYP3A4 hömlun á umbrotum barkstera sem tengd er vórikónazóli að valda umframmagni barkstera og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5). Einnig hefur verið greint frá Cushing-heilkenni með og án síðari skerðingar á starfsemi nýrnahettubarkar hjá sjúklingum sem fengu vórikónazól samhliða barksterum.

Fylgjast skal vel með sjúklingum í langvarandi meðferð með vórikónazóli og barksterum (þ.m.t. barkstera til innöndunar eins og budesoníð og barkstera í nefhol) vegna nýrnahettubarkarbilunar bæði meðan á meðferðinni stendur og þegar notkun vórikónazóls er hætt (sjá kafla 4.5). Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá teikn og einkenni Cushing-heilkennis eða skertrar starfsemi nýrnahettubarkar.

Langtímameðferð

Langtímaútsetning (meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð) sem varir lengur en 180 daga (6 mánuði) krefst þess að sambandið milli ávinnings og áhættu sé metið af nákvæmni og því eiga læknar að íhuga hvort takmarka þurfi útsetningu fyrir VFEND (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur) hefur verið tilkynnt í tengslum við langtímameðferð með Vfend (sjá kafla 4.8).

Beinhimnubólga (ekki smitandi) með hækkuðum gildum flúors og alkalísks fosfatasa hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum. Ef sjúklingur fær beinverki og myndgreiningarniðurstöður samrýmast beinhimnubólgu á að íhuga eftir þverfaglega ráðgjöf að hætta notkun VFEND (sjá kafla 4.8).

Aukaverkanir á sjón

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

Aukaverkanir frá nýrum:

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

Eftirlit með nýrnastarfsemi

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

Eftirlit með starfsemi briskirtils

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

Börn

Öryggi og verkun hjá börnum yngri en tveggja ára hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.8 og 5.1). Vórikónazól er ætlað börnum tveggja ára og eldri. Tíðari hækkun á lifrarendímum kom fram hjá börnum (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með lifrarstarfsemi hjá bæði börnum og fullorðnum. Aðgengi eftir inntöku getur verið takmarkað hjá börnum á aldrinum 2 til <12 ára vegna vanfrásogs og lítils líkamspunga miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með notkun vórikónazóls innrennslislyfs.

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

Fyrirbyggjandi meðferð

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

Fenýtóin (CYP2C9 hvarfefni og kröftugur CYP450 virkir)

Hafa þarf nákvæmt eftirlit með fenýtóingildum þegar fenýtóin er gefið samtímis vórikónazóli. Ekki á að gefa vórikónazól og fenýtóin samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættuna (sjá kafla 4.5).

Efavírenz (CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni)

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

Glasdegib (CYP3A4 hvarfefni)

Talið er að samhliðagjöf vórikónazóls auki þéttni glasdegibs í plasma og auki því hættu á lengingu á QTc bili (sjá kafla 4.5). Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun er mælt með því að fylgjast oft með hjartarafriti.

Týrósínkínasa hemlar (CYP3A4 hvarfefni)

Talið er að samhliðagjöf vórikónazóls með týrósínkínasa hemlum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 auki þéttni týrósínkínasa hemils í plasma og því hættu á aukaverkunum. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun er mælt með því að minnka skammta týrósínkínasa hemils og mælt er með nánú klínísku eftirliti (sjá kafla 4.5).

Rífabútín (öflugur CYP450 virkir)

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

Rítónavír (öflugur CYP450 virkir; CYP3A4 hemill og hvarfefni)

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

Everólímus (CYP3A4 hvarfefni, P-gp hvarfefni)

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

Metadón (CYP3A4 hvarfefni)

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

Stuttverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni)

Íhuga skal minnkun skammta alfentaníls og fentanýls og skammta annarra stuttverkandi ópíóíða sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotnir eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl) þegar þeir eru gefnir samhliða vórikónazóli (sjá kafla 4.5). Þörf getur verið á reglulegu eftirliti með aukaverkunum tengdum ópíóíðum (þ.m.t. lengra eftirlit með öndun), vegna þess að helmingunartími alfentaníls lengist 4-falt þegar það er gefið samtímis vórikónazóli og greint hefur verið frá hækkuðum meðalgildum AUC 0-∞ fyrir fentanýl við samtímis notkun vórikónazóls og fentanýls, í sjálfstæðri birtri rannsókn.

Langverkandi ópíóíðar (CYP3A4 hvarfefni): Íhuga skal minnkun skammta oxycódóns og skammta annarra langverkandi ópíóíða sem umbrotnir eru af CYP3A4 (t.d. hýdrócódón) þegar þeir eru gefnir samhliða vórikónazóli. Reglulegt eftirlit með aukaverkunum tengdum ópíóíðum getur verið nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Flúkónazól (CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemlar)

Samtímis gjöf vórikónazóls til inntöku og flúkónazóls til inntöku olli martækri aukningu á Cmax og AUC_τ vórikónazóls hjá heilbrigðum einstaklingum. Minnkaðir skammtar og/eða minnkuð tíðni vórikónazóls og flúkónazóls gjafar sem myndi útiloka þessi áhrif hefur ekki verið staðfest. Ráðlagt er að hafa eftirlit með aukaverkunum tengdum vórikónazóli, ef vórikónazól er notað á eftir flúkónazóli (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Súkrósi

Lyfið inniheldur 0,54 g af súkrósa í hverjum ml. Sykursjúkir þurfa að hafa það í huga. Sjúklingar með arfgengt frúktósaþþól, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósaísómaltasaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 5 ml af dreifu. Upplýsa skal sjúklinga sem eru á natríumskertu mataræði um að þetta lyf sé sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vórikónazól er umbrotið af cýtókróm P450 ísóensímum CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4 og hamlar virkni þeirra. Hemlar eða virkjar þessara ísóensíma geta aukið eða minnkað plasmáþéttni vórikónazóls og vórikónazól getur hugsanlega aukið plasmáþéttni efna sem umbrotin eru af þessum CYP450 ísóensímum, einkum efna sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 þar sem vórikónazól er öflugur CYP3A4 hemill þótt aukning á AUC sé háð hvarfefni (sjá töflu hér á eftir).

Ef annað er ekki tekið fram voru rannsóknir á milliverkunum gerðar á heilbrigðum, fullorðnum körlum, sem fengu endurtekna 200 mg skammta af vórikónazóli til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring, að stöðugri plasmáþéttni. Þessar niðurstöður eiga einnig við hjá öðrum hópum og íkomuleiðum.

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

Milliverkanatafla

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

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

Lyf [<i>Milliverkunarháttur</i> (<i>mechanism of interaction</i>)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (<i>geometric mean changes</i>) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Astemízól, cisapríð, pímosíð, kínidín, terfenadín og ivabradín [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar getur aukin plasmáþéttni þessara lyfja leitt til lengingar á QTc-bili og sjaldgæfra tilvika af <i>torsades de pointes</i> .	Frábending (sjá kafla 4.3)
Karbamazepín og langvirk barbitúröt (þar með talið en ekki takmarkað við: fenóbarbital, mefóbarbital) [<i>öflugir CYP450 virkjar</i>]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar má gera ráð fyrir marktækum lækkunum á plasmáþéttni vórikónazóls fyrir tilstilli karbamazepíns og langvirkra barbitúrata.	Frábending (sjá kafla 4.3)

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

Lyf [Milliverkunaraháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Rítónavír (próteasahemill) [öflugur CYP450 virkir, CYP3A4 hemill og hvarfefni] Stór skammtur (400 mg BID) Lítill skammtur (100 mg BID)*	Rítónavír C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vórikónazól C_{max} ↓ 66% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 82% Rítónavír C_{max} ↓ 25% Rítónavír AUC_{τ} ↓ 13% Vórikónazól C_{max} ↓ 24% Vórikónazól AUC_{τ} ↓ 39%	Ekki má gefa vórikónazól samtímis stórum skömmtum af rítónavíri (400 mg og stærri BID) (sjá kafla 4.3). Forðast á að gefa vórikónazól samtímis litlum skömmtum af rítónavíri (100 mg BID), nema mat á áhættu/ávinningi fyrir sjúklinginn réttlæti notkun vórikónazóls.
Jónsmessurunni (jóhannesarjurt) [CYP450 virkir; P-gp virkir] 300 mg TID (gefið samtímis stökum 400 mg skammti af vórikónazóli)	Í óháðri, birtri rannsókn, Vórikónazól $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Frábending (sjá kafla 4.3)
Tolvaptan [CYP3A hvarfefni]	Þótt engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni tolvaptans marktækt.	Frábending (sjá kafla 4.3)
Venetoclax [CYP3A hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt talið að vórikónazól hækki plasmabéttni venetoclax verulega.	Ekki má gefa vórikónazól þegar meðferð með venetoclaxi er hafin eða meðan á skammtatítrun með venetoclaxi stendur (sjá kafla 4.3). Minnkun venetoclax skammta er nauðsynleg samkvæmt lyfjaupplýsingum fyrir venetoclax, við stöðuga daglega gjöf; náð eftirlit með teiknum um eiturverkun er ráðlagt.
Flúkónazól (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemill]	Vórikónazól C_{max} ↑ 57% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 79% Flúkónazól C_{max} ND Flúkónazól AUC_{τ} ND	Ekki hefur verið sýnt fram á hve mikið þyrfti að minnka skammta og/eða tíðni gjafar vórikónazóls og flúkónazóls til að útiloka þessi áhrif. Eftirlit með aukaverkunum tengdum vórikónazóli er ráðlagt, ef vórikónazól er notað á eftir flúkónazóli.

Lyf [Milliverkunarháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Fenýtóin [CYP2C9 hvarfefni og kröftugur CYP450 virkir] 300 mg QD 300 mg QD (gefið samtímis 400 mg af vorikónazóli BID)*	Vorikónazól C_{max} ↓ 49% Vorikónazól AUC $_{\tau}$ ↓ 69% Fenýtóin C_{max} ↑ 67% Fenýtóin AUC $_{\tau}$ ↑ 81% Borið saman við vorikónazól 200 mg BID, Vorikónazól C_{max} ↑ 34% Vorikónazól AUC $_{\tau}$ ↑ 39%	Ekki á að gefa vorikónazól og fenýtóin samtímis nema hugsanlegur ávinningur sé umfram áhættu. Nákvæmt eftirlit með plasmagildum fenýtóins er ráðlagt. Fenýtóin má gefa samtímis vorikónazóli ef viðhaldsskammtur vorikónazóls gefinn í bláæð er aukinn í 5 mg/kg BID eða skammtur til inntöku er aukinn úr 200 mg í 400 mg BID (100 mg til 200 mg til inntöku BID hjá sjúklingum sem eru léttari en 40 kg) (sjá kafla 4.2).
Letermovír [CYP2C9 og CYP2C19 virkir]	Vorikónazól C_{max} ↓ 39% Vorikónazól AUC $_{0-12}$ ↓ 44% Vorikónazól C_{12} ↓ 51%	Ef ekki er hægt að komast hjá samtímis gjöf vorikónazóls og letermovírs skal fylgjast með hvort verkun vorikónazóls minnkar.
Flúkloxacillín [CYP450 virkir]	Greint hefur verið frá marktækri lækkun á plasmabéttni vorikónazóls	Ef ekki er hægt að komast hjá gjöf vorikónazóls samhliða flúkloxacillíni á að fylgjast með mögulegu verkunartapi vorikónazóls (t.d. með mælingum á lækningagildum); það getur þurft að stækka skammt vorikónazóls.
Glasdegib [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vorikónazól auki plasmabéttni glasdegibs og auki með því hættu á lengingu QTc bils.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun, er ráðlagt að fylgjast oft með hjartarafriti (sjá kafla 4.4).
Týrósinkínasa hemlar (þar með talið en ekki takmarkað við: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vorikónazól aukið plasmabéttni týrósinkínasa hemla sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðanotkun, er ráðlagt að minnka skammt týrósinkínasa hemilsins og hafa náð klínískt eftirlit með sjúklingi (sjá kafla 4.4).
Segavarnarlyf Warfarín (30 mg stakur skammtur, gefinn samtímis 300 mg af vorikónazóli BID) [CYP2C9 hvarfefni] Önnur kúmarín til inntöku (þar með talið en ekki takmarkað við: fenprókúmon, asenókúmaról) [CYP2C9 og CYP3A4 hvarfefni]	Hámarks aukning á prótrombintíma var u.þ.b. tvöföld. Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vorikónazól aukið plasmabéttni kúmarína og með því lengt prótrombintíma.	Ráðlagt er að fylgjast vandlega með prótrombintíma eða gera önnur storkupróf og breyta skömmtum segavarnarlyfsins í samræmi við það.

Lyf [Milliverkunaráttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Ivacaftor [CYP3A4 hvarfefni]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni ivacaftors með aukinni hættu á aukaverkunum.	Ráðlagt er að minnka skammta ivacaftor.
Benzódíazepín [CYP3A4 hvarfefni] Mídazólám (0,05 mg/kg stakur skammtur í bláæð) Mídazólám (7,5 mg stakur skammtur til inntöku) Önnur benzódíazepín (þar með talið en ekki takmarkað við: tríazólám, alprazólám)	Í óháðri, birtri rannsókn, Mídazólám AUC _{0-∞} ↑ 3,7-falt Í óháðri, birtri rannsókn, Mídazólám C _{max} ↑ 3,8-falt Mídazólám AUC _{0-∞} ↑ 10,3-falt Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni annarra benzódíazepína sem hvarfast fyrir tilstilli CYP3A4 og leiði til langvinnra slævandi áhrifa.	Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammta benzódíazepína.

Lyf [Milliverkunarháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi sam tímis gjöf
<p>Ónæmisbælandi lyf [CYP3A4 hvarfefni]</p> <p>Sirólímus (2 mg stakur skammtur)</p> <p>Everólímus [einnig P-gp hvarfefni]</p> <p>Cíklósporín (hjá nýrnaþegum sem hafa náð jafnvægi og fá langvarandi meðferð með cíklósporíni)</p> <p>Takrólímus (0,1 mg/kg stakur skammtur)</p>	<p>Í óháðri, birtri rannsókn, Sirólímus C_{max} ↑ 6,6-falt Sirólímus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-falt</p> <p>Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að voríkónazól auki plasmáþéttni everólímus marktækt.</p> <p>Cíklósporín C_{max} ↑ 13% Cíklósporín AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrólímus C_{max} ↑ 117% Takrólímus AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Ekki má gefa voríkónazól og sirólímus samtímis (sjá kafla 4.3).</p> <p>Samhliðagjöf voríkónazóls og everólímus er ekki ráðlögð þar sem talið er að voríkónazól auki þéttni everólímus marktækt (sjá kafla 4.4).</p> <p>Þegar voríkónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka cíklósporín er mælt með því að helminga cíklósporín skammtinn og hafa nákvæmt eftirlit með cíklósporín gildum. Hækkuð gildi cíklósporíns hafa verið tengd eiturverkunum á nýru. <u>Þegar gjöf voríkónazóls er hætt er mælt með því að fylgjast nákvæmlega með cíklósporín gildum og auka skammtinn eftir þörfum.</u></p> <p>Þegar voríkónazólmeðferð hefst hjá sjúklingum sem þegar taka takrólímus er mælt með því að minnka takrólímus skammtinn í þriðjung af venjulegum skammti og hafa nákvæmt eftirlit með takrólímus gildum. Hækkuð gildi takrólímus hafa verið tengd eiturverkunum á nýru. <u>Þegar gjöf voríkónazóls er hætt þarf að fylgjast nákvæmlega með takrólímus gildum og auka skammt þess eftir þörfum.</u></p>
<p>Langverkandi ópíóíðar [CYP3A4 hvarfefni]</p> <p>Oxýkódón (10 mg stakur skammtur)</p>	<p>Í óháðri, birtri rannsókn, Oxýkódón C_{max} ↑ 1,7- falt Oxýkódón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-falt</p>	<p>Íhuga ætti að minnka skammta oxýkódóns og annarra langverkandi ópíóíða sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. hýdrókódón). Títt eftirlit með aukaverkunum tengdum langverkandi ópíóíðum gæti verið nauðsynlegt.</p>

Lyf [<i>Milliverkunaraháttur</i> (<i>mechanism of interaction</i>)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Metadón (32-100 mg QD) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	R-metadón (virkt) C_{max} ↑ 31% R-metadón (virkt) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadón C_{max} ↑ 65% S-metadón AUC_{τ} ↑ 103%	Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum metadóni, þ.m.t. lengingu QTc-bils, er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta metadóns.
Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) [<i>CYP2C9 hvarfefni</i>] Íbúprófen (400 mg stakur skammtur) Díklófenak (50 mg stakur skammtur)	S-íbúprófen C_{max} ↑ 20% S-íbúprófen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Díklófenak C_{max} ↑ 114% Díklófenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum NSAID lyfjum er ráðlagt. Hugsanlega getur þurft að minnka skammta af NSAID lyfjum.
Ómeprazól (40 mg QD)* [<i>CYP2C19 hemill; CYP2C19 og CYP3A4 hvarfefni</i>]	Ómeprazól C_{max} ↑ 116% Ómeprazól AUC_{τ} ↑ 280% Vórikónazól C_{max} ↑ 15% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 41% Vórikónazól gæti einnig hindrað aðra prótónupumpuhemla sem eru CYP2C19 hvarfefni og valdið hækkaðri þéttni þessara lyfja í plasma.	Ekki er þörf á að breyta skömmtum vórikónazóls. Þegar hefja á gjöf vórikónazóls hjá sjúklingum sem þegar taka 40 mg eða meira af ómeprazóli er mælt með því að helminga ómeprazól skammtinn.
Getnaðarvarnarlyf til inntöku* [<i>CYP3A4 hvarfefni; CYP2C19 hemill</i>] Noretisterón/etinýlestradíól (1 mg/0,035 mg QD)	Etinýlestradíól C_{max} ↑ 36% Etinýlestradíól AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterón C_{max} ↑ 15% Noretisterón AUC_{τ} ↑ 53% Vórikónazól C_{max} ↑ 14% Vórikónazól AUC_{τ} ↑ 46%	Eftirlit með aukaverkunum tengdum getnaðarvarnarlyfjum til inntöku og aukaverkunum tengdum vórikónazóli er ráðlagt.
Stuttverkandi ópíóíðar [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>] Alfentaníl (20 µg/kg stakur skammtur, gefið samtímis naloxóni) Fentanýl (5 µg/kg stakur skammtur)	Í óháðri, birtri rannsókn, Alfentaníl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-falt Í óháðri, birtri rannsókn, Fentanýl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-falt	Íhuga skal minnkun skammta af alfentaníli, fentanýli og öðrum stuttverkandi ópíóíðum sem eru svipaðir alfentaníli að byggingu og umbrotin eru af CYP3A4 (t.d. súfentaníl). Áframhaldandi og títt eftirlit með öndunarbælingu og öðrum aukaverkunum sem tengjast ópíóíðum er ráðlagt.
Státín (t.d. lovastatín) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þó engar rannsóknir hafi verið gerðar er líklegt að vórikónazól auki plasmabéttni statína sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 og geti leitt til rákvöðvalýsu.	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf vórikónazóls og statína sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 skal hugleiða hvort minnka þurfi skammt statína.
Súlfónýlúreasambönd (þar með talið en ekki takmarkað við: tolbútamíð, glipisíð, glýbúríð) [<i>CYP2C9 hvarfefni</i>]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vórikónazól hækki plasmabéttni súlfónýlúreasambanda og valdi blóðsykurslækkun.	Nákvæmt eftirlit með blóðsykri er ráðlagt. Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt súlfónýlúreasambanda.

Lyf [<i>Milliverkunaraháttur</i> (<i>mechanism of interaction</i>)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Vinka alkalóíðar (þar með talið en ekki takmarkað við: vinkristín og vinblastín) [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þó það hafi ekki verið rannsakað er líklegt að vorikónazól hækki plasmabéttni vinka alkalóíða og valdi eituráhrifum á taugar.	Hugleiða þarf hvort minnka þurfi skammt vinka alkalóíða.
Aðrir HIV próteasa hemlar (þar með talið en ekki takmarkað við: sakvínavír, amprenavír og nelfínavír)* [<i>CYP3A4 hvarfefni og hemlar</i>]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> benda til að vorikónazól geti hindrað umbrot HIV próteasa hemla og að HIV próteasa hemlar geti hindrað umbrot vorikónazóls.	Nákvæmt eftirliti m.t.t. lyfjaceutrunar og/eða minnkunar á verkun og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta.
Aðrir bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)) (þar með talið en ekki takmarkað við: delavírdín, nevírapín)* [<i>CYP3A4 hvarfefni, hemlar eða CYP450 virkjar</i>]	Hefur ekki verið rannsakað klínískt. Rannsóknir <i>in vitro</i> sýna að NNRTI geta hindrað umbrot vorikónazóls og að vorikónazól geti hindrað umbrot NNRTI. Áhrif efavírenz á vorikónazól benda til þess að NNRTI geti örvað umbrot vorikónazóls.	Nákvæmt eftirliti m.t.t. lyfjaceutrunar og/eða minnkunar á verkun og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta.
Tretinóín [<i>CYP3A4 hvarfefni</i>]	Þó það hafi ekki verið rannsakað gæti vorikónazól aukið þéttni tretinóíns og aukið hættu á aukaverkunum (sýndarheilæxli, blóðkalsíumhækkun).	Skammtaaðlögun tretinóíns er ráðlögð meðan á meðferð með vorikónazóli stendur og eftir að henni er hætt.
Címetidín (400 mg BID) [<i>ósértækur CYP450 hemill og hækkar pH í maga</i>]	Vorikónazól C_{max} ↑ 18% Vorikónazól AUC_{τ} ↑ 23%	Engin skammtaaðlögun
Dígoxín (0,25 mg QD) [<i>P-gp hvarfefni</i>]	Dígoxín C_{max} ↔ Dígoxín AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun
Indínavír (800 mg TID) [<i>CYP3A4 hemill og hvarfefni</i>]	Indínavír C_{max} ↔ Indínavír AUC_{τ} ↔ Vorikónazól C_{max} ↔ Vorikónazól AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun
Sýklalyf af flokki makrólíða: Erýtrómýsín (1 g BID) [<i>CYP3A4 hemill</i>] Azitrómýsín (500 mg QD)	Vorikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vorikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔ Áhrif vorikónazóls á erýtrómýsín og azitrómýsín eru óþekkt.	Engin skammtaaðlögun
Mýcófénólsýra (1 g stakur skammtur) [<i>UDP-glúkúrónýltransferasa hvarfefni</i>]	Mýcófénólsýra C_{max} ↔ Mýcófénólsýra AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun

Lyf [Milliverkunarháttur (mechanism of interaction)]	Milliverkun Breytingar á margfeldismeðaltali (geometric mean changes) (%)	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf
Barksterar Prednisólón (60 mg stakur skammtur) [CYP3A4 hvarfefni]	Prednisólón C_{max} ↑ 11% Prednisólón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Engin skammtaaðlögun Fylgjast skal vel með sjúklingum í langvarandi meðferð með vórikónazóli og barksterum (þ.m.t. barksterar til innöndunar eins og budesoníð og barksterar í nefhol) vegna nýrnahettubarkarbilunar bæði meðan á meðferðinni stendur og þegar notkun vórikónazóls er hætt (sjá kafla 4.4).
Ranitidín (150 mg BID) [hækkar pH í maga]	Vórikónazól C_{max} og AUC_{τ} ↔	Engin skammtaaðlögun

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun VFEND á meðgöngu.

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

VFEND má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur móður vegi augljóslega þyngra en hugsanleg hættu fyrir fóstur.

Konur á barneignaraldri

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

Brjóstgjöf

Ekki hefur verið rannsakað hvort vórikónazól skilst út í brjóstamjól. Hætta verður brjóstgjöf þegar meðferð með VFEND hefst.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggisupplýsingar

Öryggi vórikónazóls hjá fullorðnum er byggt á samþættum upplýsingagrunni um öryggi lyfsins hjá yfir 2.000 einstaklingum (þ.m.t. 1.603 fullorðnum sjúklingum í meðferðarrannsóknum) og til viðbótar 270 fullorðnum í fyrirbyggjandi meðferðarrannsóknum. Um er að ræða sundurleitt þýði þar sem m.a. voru sjúklingar með illkynja blóðsjúkdóma, HIV sýktir einstaklingar með candidasýkingar í vélinda

og illviðráðanlegar sveppasýkingar, sjúklingar án kynningafæðar en með candidasýkingu í blóði eða ýrumyglu sveppasýkingar (aspergillosis) og heilbrigðir sjálfboðaliðar.

Algengustu skráðu aukaverkanirnar voru sjónskerðing, sótthiti, útbrot, uppköst, ógleði, niðurgangur, höfuðverkur, bjúgur á útlimum, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, andnauð og kviðverkir.

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

Tafla yfir aukaverkanir

Þar sem flestar rannsóknirnar voru opnar eru í töflunni hér á eftir allar aukaverkanir með hugsanleg orsakatengsl og tíðniflokkar þeirra hjá 1.873 fullorðnum úr sameinuðum meðferðar- (1.603) og fyrirbyggjandi (270) rannsóknum, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni.

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá einstaklingum sem fengu vórikónazol:

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		skútabólga	sýndarhimnuristilbólga (pseudomembranous colitis)		
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		flöguþekjukrabba mein (þ.m.t. innanþekjukrabba mein í húð eða Bowens-sjúkdómur)*, **			
Blóð og eitlar		kynningahrap ¹ , blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð ² , hvítfrumnafæð, blóðleysi	beinmergsbilun, eitlastækkun, eosínafiklafjölgun	dreifð blóðstorknun (DIC)	
Ónæmiskerfi			ofnæmi	bráðaofnæmi	
Innkirtlar			skert starfsemi nýrnahettubarkar, skjaldvakabrestur (hypothyroidism)	skjaldvakaóhóf (hyperthyroidism)	
Efnaskipti og næring	bjúgur á útlimum	blóðsykurslækkun, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun			

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Geðræn vandamál		þunglyndi, ofskynjanir, kvíði, svefnleysi, æsingur, ringlun			
Taugakerfi	höfuðverkur	krampar, yfirlið, skjálfti, ofstæling ³ , náladofi, svefnhöfði, sundl	heilabjúgur, heilakvilli ⁴ , utanstrýtuheilkenni ⁵ , úttaugakvilli, ósamhæfing hreyfinga, snertiskynsminnkun, breyting á bragðskyni	lifrarheilakvilli, Guillain-Barre heilkenni, augntin	
Augu	sjónskerðing ⁶	blæðing í sjónhimnu	sjóntaugartruflun ⁷ , doppubjúgur ⁸ , augnvöðvaspennnutruflun (oculogyric crisis), tvísýni, hvítubólga, hvarmabólga	sjóntaugarvisnun, ógegnsæi glæru	
Eyru og völundarhús			heyrnarskerðing, svimi, eyrnasuð		
Hjarta		ofansleglahjartslátarglöp (arrhythmia supraventricular), hraður hjartsláttur, hægur hjartsláttur	sleglatitringur (ventricular fibrillation), aukaslög frá sleglum (ventricular extrasystoles), sleglahraðtaktur (ventricular tachycardia), lenging á QTC-bili á hjartarafriti, ofansleglahraðtaktur (supraventricular tachycardia)	Torsades de Pointes, algjört gáttasleglarof (atrioventricular block complete), greinrof (bundle branch block), leiðsluhnústakttruflanir (nodal rhythm)	
Æðar		lágþrýstingur, bláæðabólga	segabláæðabólga, vessaæðabólga		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	andnauð (respiratory distress) ⁹	brátt andnauðarheilkeni (acute respiratory distress syndrome), lungnabjúgur			
Meltingarfæri	niðurgangur, uppköst, kvíðverkur, ógleði	varaproti, meltingartruflanir, hægðatregða, tannholdsbólga	lífhimnubólga, brisbólga, þrúntunga, skeifugarnarbólga, maga- og garnabólga, tungubólga		

Flokkun eftir líffærakerfi:	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Lifur og gall	óeðlileg lifrarpróf	gula, gula af völdum gallteppu, lifrabólga ¹⁰	lifrabílnun, lifrarstækkun, gallblöðrubólga, gallsteinar		
Húð og undirhúð	útbrot	skinnflagningsbólga, hárlas, dröfnuörðubrot, kláði, hörundsroði, ljóseiturhrif ^{**}	Stevens-Johnson heilkenni ⁸ , purpuri, ofsakláði, ofnæmishúðbólga, örðuútbrot, dröfnuútbrot, exem	húðþekjudrepslos ⁸ , lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) ⁸ , ofsabjúgur, geislunarhyrning*, regnbogaróðasótt, psoriasis, lyfjaútbrot	helluroði í húð*, freknur*, linsufreknu r*
Stoðkerfi og bandvefur		bakverkur	liðbólga, beinhimnubólga*,**		
Nýru og þvægfæri		bráð nýrnabilun, blóðmiga	drep í nýrnapiplum, prótínmiga, nýrnabólga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	sóthiti	brjóstverkur, andlitsbjúgur ¹¹ , þröttleysi, kuldahrollur	aukaverkanir á stungustað, influensulík einkenni		
Rannsóknaniðurstöður		hækkað kreatínín í blóði	aukið þvægfni í blóði, hækkað kólesteról í blóði		

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

**Tíðniflokkun er byggð á áhorfsrannsókn sem nýtti raungögn frá almennum gagnaveitum í Svíþjóð

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

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

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

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

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

⁶ Sjá málsgreinina „sjónskerðing“ í kafla 4.8.

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

⁸ Sjá kafla 4.4.

⁹ Þ.m.t. mæði og áreynslumæði.

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

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

Lýsing valinna aukaverkana

Breytt bragðskyn:

Í sameinuðum niðurstöðum úr þremur aðgengis rannsóknum þar sem einstaklingar fengu meðferð með mixtúrunni greindu 12 (14%) frá breytingu á bragðskyni.

Sjónskerðingar

Í klínískum rannsóknum voru sjónskerðingar (þ.m.t. þokusýn, ljósfælni, grænsýni, litskynvilla, litblindi, blásýni, augnröskun, baugasýn (halo vision), náttblindi, sveiflusýni (oscillopsia), blossasýn, sindurflekkir (scintillation scotoma), minnkuð sjónskerpa, birtusýn (visual brightness), sjónsviðsgalli, augngrugg og gulsýni) við vórikónazólmeðferð mjög algengar. Þessar sjónskerðingar voru skammvinnar og gengu algerlega til baka og hjöðnuðu yfirleitt af sjálfu sér á innan við 60 mínútum og engin klínískt marktæk langtíma áhrif komu fram. Sýnt var fram á að þessi áhrif minnka með endurteknum skömmtum vórikónazóls. Sjónskerðingarnar voru yfirleitt vægar, leiddu sjaldan til þess að hætta þyrfti meðferð og höfðu engin langvarandi áhrif. Sjónskerðingarnar geta verið tengdar hærri blóðþéttni og/eða stærri skömmtum.

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

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

Áhrif á húð

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

Ef sjúklingur fær útbrot á að fylgjast vel með honum og hætta meðferð með VFEND ef sár myndast. Einstaka sinnum hefur verið greint frá ljósnæmum húðbreytingum eins og freknum, linsufreknum og geislunarhyrningu, sérstaklega eftir langtíma meðferð (sjá einnig kafla 4.4).

Hjá sjúklingum á langtímameðferð með VFEND hefur verið tilkynnt um flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. innanþekjukrabbamein í húð eða Bowens-sjúkdómur); verkunarháttur er óþekktur (sjá kafla 4.4).

Lifrarpróf

Heildartíðni transamínasahækkunar >3 sinnum eðlileg efri mörk (ULN) (ekki nauðsynlega aukaverkun) í samantektargreiningu á klínískum rannsóknum á vórikónazóli var 18,0% (319/1.768) hjá fullorðnum einstaklingum og 25,8% hjá börnum (73/283) sem fengu vórikónazól í meðferðar- og fyrirbyggjandi skömmtum. Óeðlileg lifrarpróf geta tengst hárrí blóðþéttni og/eða skömmtum. Helstu breytingarnar sem staðfestar voru með lifrarprófum gengu annaðhvort til baka á meðan á meðferð stóð án þess að breyta þyrfti skömmtum eða í kjölfar skammtabreytingar þar á meðal að meðferð var hætt.

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

Fyrirbyggjandi meðferð

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

Börn

Öryggi vórikónazóls var rannsakað hjá 288 sjúklingum á aldrinum 2 til <12 ára (169) og 12 til <18 ára (119), sem fengu vórikónazól til meðferðar (183) og sem fyrirbyggjandi meðferð (105) í klínískum rannsóknum. Öryggi vórikónazóls var einnig rannsakað hjá 158 börnum til viðbótar á aldrinum 2 til <12 ára þegar vórikónazól var notað í sérstökum tilvikum (compassionate use). Í heildina var öryggi vórikónazóls hjá börnum svipað og hjá fullorðnum. Hins vegar kom fram tilhneiging til tíðari hækkana lifrarensíma sem tilkynnt var um sem aukaverkanir í klínískum rannsóknum hjá börnum samanborið við fullorðna (14,2% transamínasaukning hjá börnum samanborið við 5,3% hjá fullorðnum).

Upplýsingar eftir markaðssetningu benda til hærri tíðni viðbragða í húð (einkum roða) hjá ungum sjúklingum samanborið við fullorðna. Hjá 22 sjúklingum yngri en 2 ára sem fengu vórikónazól sem úrræði, þegar önnur meðferð brást, var greint frá eftirfarandi aukaverkunum (þar sem ekki var hægt að útiloka tengsl við vórikónazól): ljósnæmi (1), hjartsláttartruflanir (1), brisbólga (1), hækkað bilirúbín í blóði (1), hækkuð lifrarensím (1), útbrot (1) og bjúgur í sjóntaugardoppu (1). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá brisbólgu hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

Ekkert mót efni gegn vórikónazóli er þekkt.

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf til almennrar notkunar, tríazolafleiður, ATC-flokkur: J02A C03.

Verkunarháttur

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

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í 10 meðferðarrannsóknum var miðgildi meðal plasmabéttni hjá þátttakendum í öllum rannsóknum 2.425 ng/ml (fjórðungsvikmörk 1.193 til 4.380 ng/ml) og miðgildi hámarks plasmabéttni 3.742 ng/ml (fjórðungsvikmörk 2.027 til 6.302 ng/ml). Í meðferðarrannsóknum reyndust ekki vera jákvæð tengsl milli meðal-, hámarks- og lágmarksbéttni vórikónazóls og verkun og hafa þessi tengsl ekki verið rannsökuð í rannsóknum á fyrirbyggjandi meðferðum.

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

Verkun og öryggi

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

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

Aðrar sveppasýkingar sem voru meðhöndlaðar (oft annaðhvort með svörun að hluta eða fulla svörun) voru einangruð tilvik af *Alternaria* spp. *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. þar á meðal *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. þar með talda sýkingar af völdum *T. beigeli*.

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

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

Næmismörk

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

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

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

Næmismörk EUCAST

Tegundir Candida og Aspergillus	Næmismörk lágmarksheftistyrks (mg/l)	
	≤Næmi	>Ónæmi
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Ófullnægjandi gögn (IE)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	IE	IE
Næmismörk óháð tegund fyrir <i>Candida</i> ³	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	IE ⁵	IE ⁵
Næmismörk óháð tegund ⁶	IE	IE

¹ Stofnar með lágmarksheftistyrksgildi yfir viðmiðunar-/millimörkum eru mjög sjaldgæfir, eða ekki hefur verið greint frá þeim. Endurtaka verður greiningu og næmispróf fyrir sveppalyfjum á öllum slíkum stofnum og ef niðurstöðurnar eru staðfestar verður að senda viðkomandi stofna á viðmiðunarrannsóknarstofu. Þar til sýnt er fram á klíniska svörun fyrir staðfesta stofna með meiri lágmarksheftistyrk en núvernadi heftinæmismörk skulu þeir taldir ónæmir. Fram kom 76% klínísk svörun í sýkingum af völdum þeirra tegunda sem taldar eru upp hér fyrir neðan þegar lágmarksheftistyrkur var lægri en eða jafn faraldsfræðilegum þröskuldsgildum. Því teljast villigerðarstofnar *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* næmir.

² Faraldsfræðileg þröskuldsgildi fyrir þessar tegundir eru almennt hærri en fyrir *C. albicans*.

³ Næmismörk óháð tegund voru ákvörðuð á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf/lyfhrif og eru óháð dreifingu lágmarksheftistyrks tiltekinna *Candida* tegunda. Þau eru eingöngu notuð fyrir sýkla sem hafa engin tiltekin næmismörk.

⁴ Tæknilegt óvissustig (ATU) er 2. Tilkynnið sem ónæmi með eftirfarandi athugasemd: „Við sumar klínískar aðstæður (ekki ífarandi gerðir) má nota vórikónazól að því gefnu að nægileg útsetning sé tryggð“.

⁵ Faraldsfræðileg þröskuldsgildi fyrir þessar tegundir eru almennt einni tvöfaldri þynningu hætti en hjá *A. fumigatus*.

⁶ Næmismörk óháð tegund hafa ekki verið ákvörðuð.

Klínísk reynsla

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

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

Viðunandi svörun (full hjöðnun, eða hjöðnun að hluta til á öllum einkennum og breytingum sem sáust með röntgenmyndum eða berkjuspeglun við upphaf rannsóknar og rekja mátti til sýkingarinnar) fékkst hjá 53% sjúklinga sem fengu voríkónazól samanborið við 31% sem fengu samanburðarlyfið. Hlutfall lifunar eftir 84 sólarhringa eftir voríkónazólmeðferð var tölfræðilega marktækt hærra en hlutfall lifunar eftir samanburðarmeðferðina og kostir voríkónazóls voru tölfræðilega marktækt meiri bæði varðandi lengd lifunar og varðandi þann tíma sem leið þar til hætta þurfti meðferð vegna eitúráhrifa.

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

Þessar rannsóknir náðu yfir ýrumyglusýkingar í heila, skútum (sinus), lungum og dreifðar ýrumyglusýkingar hjá sjúklingum með ígræddan beinmerg eða líffæri, illkynja blóðsjúkdóma, krabbamein og alnæmi.

Candidasýkingar í blóði hjá sjúklingum sem ekki eru með daufkyrningafæð

Verkun voríkónazóls sem fyrsta meðferð við candidasýkingum í blóði var borin saman við meðferð með amfóterisín B fylgt eftir með flúkónazólmeðferð í opinni samanburðarrannsókn. Þrjúhundruð og sjöttíu sjúklingar án daufkyrningarfæðar (eldri en 12 ára) með staðfesta candidasýkingu í blóði tóku þátt í rannsókninni, þar af fengu 248 voríkónazólmeðferð. Níu einstaklingar í voríkónazólhópnum og 5 í hópnum sem fékk amfóterisín B og síðan flúkónazól voru einnig með sýkingar, staðfestar með sveppaprófunum, í djúpum vefjum. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi voru útilokaðir frá rannsókninni. Í báðum hópnum var miðgildi meðferðartímans 15 sólarhringar. Í frumgreiningu var árangur, samkvæmt niðurstöðum matsnefndar, óvitandi um meðferðina (Data Review Committee (DRC) blinded to medication) skilgreindur sem hjöðnun/bati allra klínískra einkenna og merkja um sýkingu með upprætingu candida úr blóði og sýktum djúpum vefjum 12 vikum eftir að meðferð lauk. Samkvæmt skilgreiningu bar meðferðin ekki árangur hjá sjúklingum sem ekki var lagt mat á 12 vikum eftir að meðferð lauk. Í þessari rannsókn kom fram árangur hjá 41% sjúklinga í báðum hópum.

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

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

Alvarlegar erfiðar candidasýkingar

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

Sýkingar af völdum *Scedosporium* og *Fusarium*

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

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

Fusarium spp.: Góður árangur náðist hjá 7 (full svörun hjá 3, svörun að hluta hjá 4) af 17 sjúklingum sem fengu vorikónazólmeðferð. Af þessum 7 sjúklingum voru 3 með augnsýkingu, 1 með skútasýkingu (sinus) og 3 með dreifða sýkingu. Að auki voru fjórir sjúklingar með *fusarius* sýkingar og sýkingar af blönduðum uppruna meðhöndlaðir og hjá 2 þeirra bar meðferðin árangur.

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

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

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

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

Endapunktur rannsóknar	Vórikónazól N=224	Ítrakónazól N=241	Mismunur í hlutföllum og 95% öryggisbilið (CI)	P-gildi
Árangur á degi 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Árangur á degi 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Lauk a.m.k. 100 dögum í fyrirbyggjandi meðferð með rannsóknarlyfi	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Lifði til dags 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu til dags 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Þróaði staðfesta eða grunaða ífarandi sveppasýkingu meðan rannsóknarlyfið var notað	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Aðalendapunktur rannsóknarinnar

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

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

Brátt kynningahvítblæði

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

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikmörkum

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

Mergeyðandi undirbúningsmeðferðir

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

* Aðalendapunktur rannsóknar

** Jafngildi er sýnt með 5% vikmörkum

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

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

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

Staðfestar eða grunaðar ífarandi sveppasýkingar komu fram hjá 7,5% (3/40) sjúklinga á fyrsta árinu eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma, þ.m.t. ein candidasýking, ein af völdum scedosporiosis (báðar bakslag vegna fyrri ífarandi sveppasýkinga) og ein okmygla (e. zygomycosis). Lifunarhlutfallið á degi 180 var 80,0% (32/40) og 70,0% (28/40) eftir eitt ár.

Meðferðarlengd

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

Börn

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

meðferðar 85,7% (6/7) og hjá sjúklingum með EC var heildarsvörunartíðni á heimsvísu við lok meðferðar 70% (7/10). Heildarsvörunartíðni (ICC og EC samanlagt) var 88,9% (8/9) fyrir 2 til <12 ára og 62,5% (5/8) fyrir 12 til <18 ára.

Klínískar rannsóknir, athuganir á QTc-bili

Til að meta áhrif á QTc-bil hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var gerð vixluð slembivalsrannsókn á stökum skammti með samanburði við lyfleysu og voru notaðir þrír skammtar af voríkónazóli og ketakónazól til inntöku. Að meðaltali var hámarks lenging á QTc miðað við upphafsgildi eftir samanburð við lyfleysu 5,1 msek. fyrir 800 mg skammt af voríkónazóli; 4,8 msek. fyrir 1.200 mg skammt og 8,2 msek. fyrir 1.600 mg skammt en 7,0 msek. fyrir 800 mg skammt af ketakónazóli. Hjá engum úr hópi þátttakenda lengdist QTc um meira en ≥ 60 msek. miðað við upphafsgildi. Hjá engum mældist bilið lengra en 500 msek., sem er viðmiðunargildi fyrir það sem skiptir máli klínískt.

5.2 Lyfjahvörf

Almenn lýsing

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

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

Frásog

Voríkónazól frásogast hratt og nær algerlega eftir inntöku, hámarksþéttni í plasma (C $_{max}$) næst 1-2 klst. eftir töku. Aðgengi voríkónazóls eftir inntöku er áætlað um það bil 96%.

Staðfest hefur verið að jafngilt er að gefa 200 mg skammt sem 40 mg/ml mixtúru og 200 mg töflu. Þegar endurteknir skammtar voríkónazóls mixtúru, dreifu eru teknir samtímis fituríkri fæðu minnkar C $_{max}$ um 58% og AUC τ um 37%.

Breytingar á sýrustigi maga hafa ekki áhrif á frásog voríkónazóls.

Dreifing

Við stöðuga plasmabættni er dreifingarrúmmál voríkónazóls áætlað 4,6 l/kg, sem bendir til mikillar dreifingar til vefja. Próteinbinding í plasma er áætluð 58%.

Sýni úr heila- og mænuvökva 8 sjúklinga sem fengu voríkónazól þegar önnur meðferð brást (compassionate programme) sýndu mælanlegt magn voríkónazóls hjá öllum sjúklingum.

Umbrot

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

Mismunur á lyfjahvörfum voríkónazól á milli einstaklinga er mikill.

Rannsóknir *in vivo* benda til þess að CYP2C19 sé mikilvægt ensím í umbroti voríkónazóls. Þetta ensím er erfðafræðilega fjölbreytt t.d. má búast við því að umbrot sé lítið hjá 15-20% Asíubúa (poor metabolisers). Hjá hvítum mönnum og svörtum er algengi lítills umbrots hins vegar 3-5%. Rannsóknir á heilbrigðum einstaklingum, hvítum og japönskum hafa sýnt fram á að hjá einstaklingum þar sem

umbrot er lítið er vórikónazól útsetning (AUC_{τ}) að meðaltali fjórfalt hærra en hjá arfhreinum einstaklingum þar sem umbrot er mikið (extensive metabolisers). Hjá arfblendnum einstaklingum þar sem umbrot eru mikil er útsetning vórikónazóls að meðaltali tvöfalt meiri en hjá þeim sem eru arfhreinir og með mikil umbrot.

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

Brotthvarf

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

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

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

Lyfjahlutför hjá sérstökum hópum sjúklinga

Kyn

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

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

Aldraðir

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

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

Börn

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

Samanburður á upplýsingum um lyfjahlutför hjá börnum og fullorðnum benti til þess að ætluð heildarútsetning (AUC_{τ}) hjá börnum eftir gjöf 9 mg/kg hleðsluskammts í bláæð væri sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum eftir 6 mg/kg hleðsluskammt í bláæð. Ætluð heildarútsetning hjá börnum eftir 4 og 8 mg/kg viðhaldsskammt í bláæð tvisvar á sólarhring var sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum eftir 3 og 4 mg/kg skammt í bláæð tvisvar á sólarhring, í þeirri röð. Ætluð heildarútsetning

hjá börnum eftir 9 mg/kg (að hámarki 350 mg) viðhaldsskammt til inntöku tvisvar á sólarhring var sambærileg við það sem sést hjá fullorðnum eftir 200 mg skammt til inntöku tvisvar á sólarhring. 8 mg/kg skammtur í bláæð veldur u.þ.b. tvöfaldri útsetningu vórikónazóls miðað við 9 mg/kg skammt til inntöku.

Stærri viðhaldsskammtar í bláæð hjá börnum en fullorðnum endurspegla meiri úthreinsunargetu hjá börnum vegna hærra hlutfalls lifrarmassa af líkamsþyngd. Hins vegar getur aðgengi eftir inntöku verið takmarkað hjá börnum með vanfrásog og mjög litla líkamsþyngd miðað við aldur. Í slíkum tilvikum er mælt með gjöf vórikónazóls innrennslislyfs.

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

Skert nýrnastarfsemi

Ein rannsókn þar sem einstakur skammtur (200 mg) til inntöku var gefinn sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og sjúklingum með væga (kreatínín úthreinsun 41-60 ml/mín.) til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <20 ml/mín.) sýndi að skert nýrnastarfsemi hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf vórikónazóls. Próteinbinding í plasma var svipuð þrátt fyrir mismikla nýrnabilun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarástarfsemi

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi

Kísilkvoða, vatnsfrí
Títantvíoxíð (E171)
Xantangúmmí
Natríumsítrat
Sítrónusýra, vatnsfrí
Natríumbensóat (E211)
Náttúrulegt appelsínubragðefni

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Geymsluþol blandaðrar mixtúru eru 14 dagar.

Blönduð mixtúra: Geymið við lægri hita en 30°C, má ekki geyma í kæli, má ekki frjósa.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

Geymið ílátið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver 100 ml háþéttni pólýetýlen (HDPE) flaska (með pólýprópýlen barnaöryggisloki) inniheldur 45 g af mixtúruþyngni, dreifu. Meðfylgjandi eru einnig mæliglas (kvarðað til að mæla 23 ml) 5 ml mælisprauta og millistykki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Allri afgangsmixtúru, skal farga 14 dögum eftir blöndun.

Leiðbeiningar um blöndun:

1. Bankið í flöskuna til að losa duftið í sundur.
2. Bætið við 2 mæliglössum af vatni, sem gefur heildarrúmmálið 46 ml.
3. Hristið flöskuna kröftuglega í um það bil 1 mínútu.
4. Fjarlægjið öryggistappa, þrýstið millistykkinu ofan í flöskuhálsinn.
5. Setjið öryggistappann á aftur.
6. Skrifjið fyrningardagsetningu blandaðrar mixtúrunnar á miðann á flöskunni (geymsluþol blandaðrar mixtúru er 14 dagar).

Eftir blöndun er rúmmál mixtúrunnar 75 ml, þar af er notanlegt magn 70 ml.

Leiðbeiningar fyrir notkun:

Hristið lokaða flöskuna fyrir hverja notkun í um það bil 10 sekúndur.

Eftir blöndun á aðeins að gefa mixtúruna með sprautunni sem fylgir hverri pakkningu. Sjá frekari leiðbeiningar um notkun í fylgiseðli með lyfinu.

7. MARKADSLEYFISHAFI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/212/026

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. mars 2002.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. febrúar 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Töflur

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

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

Innrennslisstofn, lausn og mixtúruduft, dreifa.

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

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**
- **Öryggiskort sjúklings fyrir ljóseiturhrif og flöguþekjukrabbamein:**
 - Minnir sjúklinga á hættuna á ljóseiturhrifum og flöguþekjukrabbameini í húð meðan á meðferð með vórikónazóli stendur.
 - Minnir sjúklinga á það hvenær og hvernig þeir eigi að tilkynna viðkomandi einkenni um ljóseiturhrif og húðkrabbamein.
 - Minnir sjúklinga á að gera ráðstafanir til að lágmarka hættuna á húðviðbrögðum og flöguþekjukrabbameini í húð (með því að forðast beint sólarljós, nota sólarvörn og klæðast hlífðarfatnaði) meðan á meðferð með vórikónazóli stendur og láta heilbrigðisstarfsmenn vita ef þeir finna fyrir óeðlilegum einkennum í húð sem skipta máli.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Þynnupakkningar fyrir 50 mg filmuhúðaðar töflur - Pakkning með 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 töflum.

1. HEITI LYFS

VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur
vórikónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg vórikónazól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 filmuhúðaðar töflur
10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Innsiglið pakkning.
Notið ekki ef innsiglið er rofið.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

VFEND 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Áþynnur 50 mg filmhúðaðar töflur (allar pakkningastærðir).

1. HEITI LYFS

VFEND 50 mg filmhúðaðar töflur
vórikónazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (logo markaðsleyfishafa)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Þynnupakkningar fyrir 200 mg filmuhúðaðar töflur - Pakkning með 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 töflum

1. HEITI LYFS

VFEND 200 mg filmuhúðaðar töflur
vórikónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg vórikónazól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 filmuhúðaðar töflur
10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
50 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

Innsiglið pakkning.
Notið ekki ef innsiglið er rofið.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

VFEND 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Áþynnur 200 mg filmhúðaðar töflur (allar pakkningastærðir).

1. HEITI LYFS

VFEND 200 mg filmhúðaðar töflur
vórikónazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem handhafi markaðsleyfis logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

VFEND 200 mg innrennslisstofn, lausn
vórikónazól

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAEFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Leysið upp og þynnið fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Ekki til hleðsluinndælingar.

Einnota hettuglas.
Innrennslisraði má ekki vera meiri en 3 mg/kg á klst.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Geymsluþol eftir blöndun: 24 klst. við 2°C -8°C.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/212/025

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Miði á hettuglasinu

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

VFEND 200 mg innrennslisstofn, lausn
vórikónazól
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Leysið upp og þynnið fyrir notkun – sjá fylgiseðil.
Innrennslisþraði má ekki vera meiri en 3 mg/kg á klst.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

200 mg (10 mg/ml).

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

VFEND 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa
vórikónazól

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af blandaðri mixtúru inniheldur 40 mg vórikónazól.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig súkrósa, natríumbensóat (E211). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, dreifa
1 flaska inniheldur 45 g
Mæliskeið (kvörðuð fyrir 23 ml), 5 ml sprauta fyrir inntöku og millistykki fyrir flöskuna.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR) EF MEÐ ÞARF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.
Hristið flöskuna í um það bil 10 sekúndur fyrir notkun.
Notið meðfylgjandi sprautu til að mæla réttan skammt.

Leiðbeiningar um blöndun:
Bankið í flöskuna til að losa duftið í sundur.
Bætið 46 ml af vatni í flöskuna og hristið kröftuglega í um það bil 1 mínútu.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Allri ónotaðri mixtúru á að farga 14 dögum eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Mixtúruduft: Geymið við 2°C til 8°C í kæli fyrir blöndun.

Tilbúin mixtúra:

Geymið við lægri hita en 30°C.

Má ekki geyma í kæli, má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Geymið ílátíð vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/212/026

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

VFEND 40 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM KOMA SKULU FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Flaska

1. HEITI LYFS

VFEND 40 mg/ml mixtúruðuft, dreifa
vórikónazól

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af blandaðri mixtúru inniheldur 40 mg vórikónazól.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig súkrósa, natríumbensóat (E211). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruðuft, dreifa
45 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR) EF MEÐ ÞARF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.
Hristið flöskuna í um það bil 10 sekúndur fyrir notkun.
Notið meðfylgjandi sprautu til að mæla réttan skammt.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Allri ónotaðri mixtúru á að farga 14 dögum eftir blöndun.
Fyrningardagur tilbúinnar mixtúru:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Mixtúruduft: Geymið við 2°C til 8°C í kæli fyrir blöndun.

Tilbúin mixtúra:

Geymið við lægri hita en 30°C.

Má ekki geyma í kæli, má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Geymið ílátíð vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/212/026

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur
VFEND 200 mg filmuhúðaðar töflur
vórikónazól

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um VFEND og við hverju það er notað

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

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

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

VFEND er ætlað sjúklingum með versnandi, mögulega lífshættulegar sveppasýkingar.

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

Þetta lyf á eingöngu að nota undir eftirliti læknis.

2. Áður en byrjað er að nota VFEND

Ekki má nota VFEND

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir vórikónazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

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

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

- Terfenadín (notað við ofnæmi)
- Astemizól (notað við ofnæmi)
- Cisapríð (notað við meltingartruflunum)
- Pímósíð (til meðferðar á geðsjúkdómum)
- Kínídín (notað við óreglulegum hjartslætti)
- Ivabradín (notað við einkennum langvinnrar hjartabilunar)
- Rifampicín (notað við berklum)
- Efavírenz (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum einu sinni á sólarhring
- Karbamazepín (notað við flogum)
- Fenóbarbital (notað við alvarlegu svefnleysi og flogum)
- Korndrjólalalkalóíðar (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín; notað við mígreni)
- Sírólímús (notað af líffæraþegum)
- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum tvisvar á sólarhring
- Jónsmessurunni (jóhannesarjurt, St. John's Wort) (náttúrulyf)
- Naloxegól (notað við hægðatregðu af völdum verkjalyfja, svokallaðra ópíóíða (t.d. morfín, oxýkódon, fentanýl, tramadol, kódeín))
- Tolvaptan (notað til meðferðar við blóðnatríumlækkun (lág gildi natríums í blóði) eða til að hægja á skerðingu nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með blöðrunýrnasjúkdóm)
- Lúrasídón (notað við þunglyndi)
- Venetoclax (til meðferðar hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði-CCL)

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

Forðast skal allt sólarljós og sólskin meðan á meðferð stendur. Mikilvægt er að hylja líkamssvæði sem sólin skín á og nota sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF) þar sem húðin getur orðið næmari fyrir útfjólubláum geislum sólar. Þetta getur aukist enn frekar við notkun annarra lyfja sem gera húðina næma fyrir sólarljósi, eins og metótrexat. Þessar varúðarreglur gilda einnig fyrir börn.

Meðan á VFEND meðferð stendur:

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

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

Ef fram koma einkenni um skerta starfsemi nýrnahettubarkar þar sem nýrnahettur framleiða ekki nægilegt magn sumra sterahormóna eins og kortisól sem geta leitt til einkenna eins og: langvinn eða langvarandi þreyta, vöðvaþróttleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, kviðverkur, skaltu láta lækning vita.

Láttu lækningin vita ef þú færð einkenni Cushing-heilkennis þar sem líkaminn framleiðir of mikið af hormóninu kortisóli, þessi einkenni geta meðal annars verið: þyngdaraukning, fitusöfnun milli herðablaða, kringlótt andlit, dökkun húðar á maga, lærum, brjóstum og handleggjum, þynning húðar, mar af litlu tilefni, hár blóðsykur, óhóflegur hárvöxtur eða óhófleg svitamyndun.

Læknirinn á að fylgjast með lifrar- og nýrnastarfsemi með því að taka blóðprufur.

Börn og unglingar

VFEND á ekki að gefa börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða VFEND

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

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

Látið lækninn vita ef notað er eftirtalið lyf, þar sem forðast skal samtímis meðferð með VFEND ef mögulegt er:

- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 100 mg skömmtum tvisvar á sólarhring.
- Glasdegib (notað við krabbameini) – ef þú þarft að nota bæði lyfin mun læknirinn fylgjast oft með hjartslætti þínum.

Látið lækninn vita ef notuð eru einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem forðast skal samtímis meðferð með VFEND ef mögulegt er, og breyta getur þurft vórikónazól skömmtum:

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

Látið lækninn vita ef verið er að nota einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem það gæti þurft að breyta skömmtum eða hafa eftirlit til að ganga úr skugga um að lyfin og/eða VFEND virki enn:

- Warfarín og önnur segavarnarlyf (t.d. fenóprókúmon, asenókúmaról; notað til að hægja á storknun blóðs)
- Cíklósporín (notað af líffæraþegum)
- Takrólímus (notað af líffæraþegum)
- Súlfónýlúreasambönd (t.d. tolbutamíð, glipisíð og glýbúríð) (notuð við sykursýki)
- Statín (t.d. atorvastatín, simvastatín) (notað til að lækka kólesteról)
- Benzódíazepín (t.d. mídazolám, tríazolám) (notað við alvarlegu svefnleysi og streitu)
- Ómeprazól (notað við magasári)
- Getnaðarvarnarlyf til inntöku (ef þú tekur VFEND um leið og þú tekur getnaðarvarnarlyf, geta aukaverkanir eins og ógleði og tíðatruflanir komið fram)
- Vinka alkalóíðar (t.d. vincristín, vinblastín) (notaðir við krabbameini)
- Týrósínkínasa hemlar (t.d. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, cobímetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrútinib, ribóciclib) (notaðir við krabbameini)
- Tretinóín (notað við hvítblæði)
- Indínavír og aðrir HIV-próteasahemlar (notaðir við HIV-smiti)
- Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (t.d. efavírenz, delavirdín, nevírapín) (notaðir við HIV-smiti) (suma skammta af efavírenz er EKKI hægt að taka á sama tíma og VFEND)
- Metadón (til meðferðar á heróínfíkn)
- Alfentaníl og fentanýl og aðrir stuttverkandi ópíóíðar, s.s. súfentaníl (verkjalyf notuð í skurðaðgerðum)
- Oxýcódón og aðrir langverkandi ópíóíðar, s.s. hýdrócódón (notað við miðlungsmiklum og miklum verkjum)
- Bólguþandi gigtarlyf (NSAID) (t.d. íbúprófen, díklófenak) (notað til meðferðar á verkjum og bólgu)
- Flúkónazól (notað við sveppasýkingum)
- Everólímus (notað við langt gengnu nýrnakrabbameini og hjá sjúklingum með ígrætt líffæri)

- Letermovír (notað til að koma í veg fyrir stórfrumuveirusjúkdóm eftir beinmergsígræðslu)
- Ivacaftor (notað við slímseigjusjúkdómi)
- Flúkloxacillín (sýklalyf notað gegn bakteríusýkingum)

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

Akstur og notkun véla

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

VFEND inniheldur mjólkursykur (laktósa)

VFEND töflur innihalda mjólkursykur (laktósa). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

VFEND inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 50 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 200 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á VFEND

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

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

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

	Töflur	
	Sjúklingar 40 kg eða þyngri	Sjúklingar léttari en 40 kg
Skammtur fyrstu 24 klst. (hleðsluskammtur)	400 mg á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.	200 mg á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.
Skammtur eftir fyrstu 24 klst. (viðhaldsskammtur)	200 mg tvisvar sinnum á sólarhring.	100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef svörin sjúklings er ófullnægjandi má auka viðhaldsskammt í 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Lækurinn getur minnkað skammta ef þú ert með væga til miðlungsmikla skorpulífur.

Notkun handa börnum og unglungum

Ráðlagðir skammtar fyrir börn og unglunga eru sem hér segir:

	Töflur	
	Börn á aldrinum 2 til innan við 12 ára og unglingar á aldrinum 12 til 14 ára sem vege minna en 50 kg	Unglingar á aldrinum 12 til 14 ára sem vege 50 kg eða meira og allir unglingar eldri en 14 ára
Skammtur fyrstu 24 klst. (hleðsluskammtur)	Meðferð verður hafin með innrennsli	400 mg á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.
Skammtur eftir fyrstu 24 klst. (viðhaldsskammtur)	9 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring (hámarks-skammtur 350 mg tvisvar sinnum á sólarhring)	200 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

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

- Börn sem geta gleypst töflur mega fá töflur.

Töflurnar á að taka að minnsta kosti klukkustund fyrir máltíð eða klukkustund eftir máltíð. Töflurnar á að gleypa heilar og drekka vatn með.

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

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur hefur verið tekinn (eða ef einhver annar tekur töflurnar inn) á strax að hafa samband við lækni eða fara á næstu bráðamóttöku og hafa VFEND pakkninguna meðferðis. Ef of mikið hefur verið tekið af VFEND getur komið fram óeðlilegt óþol fyrir ljósi.

Ef gleymist að taka VFEND

Mikilvægt er að taka töflurnar reglulega og alltaf á sama tíma á hverjum degi. Ef skammtur gleymist á að taka þann næsta á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka VFEND

Sýnt hefur verið fram á að virkni lyfsins getur aukist verulega ef það er alltaf tekið á sama tíma. Þess vegna er mikilvægt að halda áfram að taka VFEND á réttan hátt eins og sagt er hér að ofan, nema því aðeins að læknirinn hafi ráðlagt að hætta töku lyfsins.

Halda skal áfram að taka VFEND þar til læknirinn segir þér að hætta töku lyfsins. Ekki má hætta meðferð of snemma því ekki er víst að búið sé að ráða bót á sýkingunni. Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi eða erfiðar sýkingar geta þurft langtímameðferð til að koma í veg fyrir að sýkingin taki sig upp að nýju.

Þegar læknirinn stöðvar meðferð með VFEND á sjúklingurinn ekki að verða fyrir neinum áhrifum.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

Alvarlegar aukaverkanir – Hætta skal notkun VFEND og leita tafarlaust til læknis

- Útbrot
- Gula, breytingar á blóðprófum á lifrarsarfsemi
- Brisbólga

Aðrar aukaverkanir

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

- Sjónskerðing (sjónbreytingar, þ.m.t. þokusýn, breytingar á litasjón, óeðlilegt óþol fyrir ljósi, litblinda, augnröskun, baugasýn, náttblinda, óstöðug sjón, neistar fyrir augum, árusýn, minnkuð sjónskerpa, birtusýn, tap á hluta af venjulegu sjónsviði, blettir fyrir augum)
- Hiti
- Útbrot
- Ógleði, uppköst, niðurgangur
- Höfuðverkur
- Bólga á útlimum
- Kviðverkir
- Öndunarerfiðleikar
- Hækkun lifrarsím

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

- Bólga í ennis- og kinnholum, bólga í gómum, kuldahrollur, slappleiki
- Lítið magn, stundum hættulega lítið magn, sumra tegunda rauðra (stundum ónæmistengt) og/eða hvítra blóðkorna (stundum með hita), lítið magn frumna sem nefnast blóðflögur og hjálpa blóðinu að storkna
- Lágur blóðsykur, lágt blóðkalíum, lítið magn natríums í blóði
- Kviði, þunglyndi, ringlun, uppnám, svefnerfiðleikar, ofskynjanir
- Krampar, skjálfti eða ósjálfráðar vöðvahreyfingar, náladofi eða óeðlileg tilfinning í húð, aukin vöðvaspenna, syfja, sundl
- Blæðing í auga
- Hjartsláttartruflanir, þ. á m. mjög hraður hjartsláttur, mjög hægur hjartsláttur, yfirlið
- Lágur blóðþrýstingur, æðabólga (sem getur tengst myndun blóðtappa)
- Bráðir öndunarerfiðleikar, brjóstverkur, bólga í andliti (munni, vörum og í kringum augun), vökvasöfnun í lungum
- Hægðatregða, meltingartruflanir, bólga í vörum
- Gula, lifrabólga og lifrarskaði
- Húðútbrot sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og húðflögnunar sem einkennist af sléttu, rauðu svæði á húðinni sem þakið er bólum sem renna saman, húðroði
- Kláði
- Hármisur
- Bakverkur
- Nýrnabilun, blóð í þvagi, breytingar á prófum á nýrnastarfsemi
- Sólbruni eða alvarleg viðbrögð í húð sem ljós eða sólarljós hefur skinið á
- Húðkrabbamein

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

- Inflúensulík einkenni, erting og bólga í meltingarvegi, bólga í meltingarvegi sem veldur niðurgangi sem tengist sýklalyfjanotkun, bólga í vessaðum
- Lífhimnubólga
- Stækkaðir eitlar (stundum sársaukafullt), beinmergsbilun, fjölgun rauðkyrninga
- Minnkuð starfsemi nýrnahetna, of lítil virkni skjaldkirtils

- Truflanir á heilastarfsemi, Parkinson-lík einkenni, taugaskemmd sem veldur dofa, verk, fiðringi eða sviða í höndum og fótum
- Vandamál við jafnvægi eða samhæfingu
- Bólga í heila
- Tvisýni, alvarlegt ástand á auga, þ.m.t.: bólga í augum og augnlokum, ósjálfráð hreyfing augna, óeðlileg augnhreyfing, skemmd á sjóntaug sem leiðir til sjónskerðingar, bólga í sjóntaugardoppu
- Minnkað snertiskyn
- Bragðskynstruflanir
- Heyrnarskerðing, eyrnasuð, svimi
- Bólga í tilteknum innri líffærum - brisi og skeifugörn, þrútin og bólgin tunga
- Stækkuð lifur, lifrabilun, sjúkdómur í gallblöðru, gallsteinar
- Liðbólga, bólga í æðum undir húðinni (sem getur tengst myndun blóðtappa)
- Bólga í nýrum, prótein í þvagi, nýrnaskemmdir
- Mjög hraður hjartsláttur eða óreglulegur hjartsláttur, stundum með óreglulegum rafboðum
- Frávik á hjartarafriti
- Hækkað kólesteról í blóði, aukið þvagefni í blóði
- Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. lífshættulegt ástand í húð sem veldur sársaukafullum blöðrum og sárum í húð og slímhúðum, sérstaklega í munni, bólga í húð, ofsakláði, roði og erting í húð, rauð eða fjólublá upplitun húðar sem kann að orsakast af litlum fjölda blóðflagna, exem
- Aukaverkanir á innrennslisstað
- Ofnæmisviðbrögð eða óeðlilega mikil ónæmissvörun
- Bólga í vef sem umlykur bein

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

- Ofvirkur skjaldkirtill
- Hnignun heilastarfsemi sem er alvarlegur fylgikvilli lifrarsjúkdóms
- Tap á stærstum hluta trefja í sjóntaug, skýmyndun á hornhimnu, ósjálfráðar augnhreyfingar
- Ljósnaemi með blöðrum
- Kvilli þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á hluta úttaugakerfisins
- Takttruflanir í hjarta eða leiðnitruflanir (stundum lífshættulegar)
- Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð
- Röskun á blóðstorkukerfinu
- Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. skyndileg bólga (bjúgur) í leðurhúð, undirhúð, slímhúð og vefjum undir slímhúð, kláði eða eymsli í flekkjum af þykkri, rauðri húð með húðflögum með silfuráferð, erting í húð og slímhúð, lífshættulegt ástand í húð sem veldur því að stór hluti húðþekjunnar, ysta lags húðarinnar, losnar frá undirliggjandi húðlögum
- Litlir, þurrir, flagnandi blettir í húð sem stundum eru þykkir með toppum eða „hornum“

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt:

- Freknur eða litaðir blettir

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

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

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

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

Sólbruni eða alvarleg viðbrögð í húð sem ljós eða sólarljós hefur skinið á kom oftast fram hjá börnum. Ef þú eða barnið þitt þróið húðkvilla kann lækningunni þinn að vísa þér til húðsjúkdómalæknis sem, eftir

viðtal, kann að ákveða að reglulegt eftirlit sé mikilvægt fyrir þig eða barnið þitt. Einnig kom hækkun á lífrarensímum oftast fram hjá börnum.

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á VFEND

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli um geymslu þessa lyfs.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

VFEND inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vórikónazól
Hver tafla inniheldur annaðhvort 50 mg vórikónazól (VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur) eða 200 mg vórikónazól (VFEND 200 mg filmuhúðaðar töflur).
- Önnur innihaldsefni eru mjólkursykureinhýdrat, forgelatíneruð sterkja, króskarmellósa natríum, póvídon og magnesíumsterat sem mynda töflukjarnann og hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), mjólkursykureinhýdrat og glýserólþríasetat sem mynda filmuhúðina (sjá kafla 2, VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur eða VFEND 200 mg filmuhúðaðar töflur innihalda mjólkursykur (laktósa) og natríum).

Lýsing á útliti og pakkningastærðir

VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar til beinhvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur merktar Pfizer á annarri hliðinni og VOR50 á hinni.

VFEND 200 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar til beinhvítar, hylkjalaga, filmuhúðaðar töflur merktar Pfizer á annarri hliðinni og VOR200 á hinni.

VFEND 50 mg filmuhúðaðar töflur og 200 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningu með 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 og 100 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgía.

Framleiðendur

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

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

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

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

VFEND 200 mg innrennslisstofn, lausn vórikónazól

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um VFEND og við hverju það er notað

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

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

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

VFEND er ætlað sjúklingum með versnandi, mögulega lífshættulegar sveppasýkingar.

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

Þetta lyf á eingöngu að nota undir eftirliti læknis.

2. Áður en byrjað er að nota VFEND

Ekki má nota VFEND

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

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

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

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

- Cisapríð (notað við meltingartruflunum)
- Pímósíð (til meðferðar á geðsjúkdómum)
- Kínínín (notað við óreglulegum hjartslætti)
- Ivabradín (notað við einkennum langvinnrar hjartabilunar)
- Rifampicín (notað við berklum)
- Efavírenz (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum einu sinni á sólarhring
- Karbamazepín (notað við flogum)
- Fenóbarbital (notað við alvarlegu svefnleysi og flogum)
- Korndrjóraalkalóíðar (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín; notað við mígreni)
- Sírólímús (notað af líffæraþegum)
- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum tvisvar á sólarhring.
- Jónsmessurunni (jóhannesarjurt, St. John's Wort) (náttúrulyf)
- Naloxegól (notað við hægðatregðu af völdum verkjalyfja, svokallaðra ópíóíða (t.d. morfín, oxýkódon, fentanýl, tramadol, kódeín))
- Tolvaptan (notað til meðferðar við blóðnatríumlækkun (lág gildi natríums í blóði) eða til að hægja á skerðingu nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með blóðrunýrnasjúkdóm)
- Lúrasíðón (notað við þunglyndi)
- Venetoclax (til meðferðar hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði-CCL)

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

Forðast skal allt sólarljós og sólskin meðan á meðferð stendur. Mikilvægt er að hylja líkamssvæði sem sólin skín á og nota sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF) þar sem húðin getur orðið næmari fyrir útfjólubláum geislum sólar. Þetta getur aukist enn frekar við notkun annarra lyfja sem gera húðina næma fyrir sólarljósi, eins og metótrexat. Þessar varúðarreglur gilda einnig fyrir börn.

Meðan á VFEND meðferð stendur:

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

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

Ef fram koma einkenni um skerta starfsemi nýrnahettubarkar þar sem nýrnahettur framleiða ekki nægilegt magn sumra sterahormóna eins og kortísól sem geta leitt til einkenna eins og: langvinn eða langvarandi þreyta, vöðvaþróttleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, kviðverkur, skaltu láta lækning vita.

Láttu lækningurinn þinn vita ef þú færð einkenni Cushing-heilkennis þar sem líkaminn framleiðir of mikið af hormóninu kortísóli, þessi einkenni geta meðal annars verið: þyngdaraukning, fitusöfnun milli herðablaða, kringlótt andlit, dökkun húðar á maga, lærum, brjóstum og handleggjum, þynning húðar, mar af litlu tilefni, hár blóðsykur, óhóflegur hárvöxtur eða óhófleg svitamyndun.

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

Börn og unglingar

VFEND á ekki að gefa börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða VFEND

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

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

Látið lækninn vita ef notað er eftirtalið lyf, þar sem forðast skal samtímis meðferð með VFEND ef mögulegt er:

- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 100 mg skömmtum tvisvar á sólarhring.
- Glasdegib (notað við krabbameini) – ef þú þarft að nota bæði lyfin mun læknirinn fylgjast oft með hjartslætti þínum.

Látið lækninn vita ef notuð eru einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem forðast skal samtímis meðferð með VFEND ef mögulegt er, og breyta getur þurft vórikónazól skömmtum:

- Rífabútín (notað við berklum). Ef rífabútín er notað þarf að fylgjast með blóðgildum og aukaverkunum rífabútíns.
- Fenýtóín (notað við flogaveiki). Ef fenýtóín er notað þarf að fylgjast með blóðþéttni fenýtóíns á meðan meðferð með VFEND stendur og breyta getur þurft skammti.

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

- Warfarín og önnur segavarnarlyf (t.d. fenóprókúmon, asenókúmaról; notað til að hægja á storknun blóðs)
- Cíklósporín (notað af líffæraþegum)
- Takrólímus (notað af líffæraþegum)
- Súlfonylúreasambönd (t.d. tolbutamíð, glipisíð og glýbúríð) (notuð við sykursýki)
- Statín (t.d. atorvastatín, simvastatín) (notað til að lækka kólesteról)
- Benzódíazepín (t.d. mídazolám, tríazolám) (notað við alvarlegu svefnleysi og streitu)
- Ómeprazól (notað við magasári)
- Getnaðarvarnarlyf til inntöku (ef þú tekur VFEND um leið og þú tekur getnaðarvarnarlyf, geta aukaverkanir eins og ógleði og tíðatruflanir komið fram)
- Vinka alkalóíðar (t.d. vincristín, vinblastín) (notaðir við krabbameini)
- Týrósínkínasa hemlar (t.d. axitiníb, bosutiníb, kabozantiníb, ceritiníb, cobímetiníb, dabrafeníb, dasatiníb, nilotiníb, sunitiníb, ibrútiníb, ribóciclib) (notaðir við krabbameini)
- Tretinóín (notað við hvítblæði)
- Indínavír og aðrir HIV-próteasahemlar (notaðir við HIV-smiti)
- Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (t.d. efavírenz, delavirdín, nevirapín) (notaðir við HIV-smiti) (suma skammta af efavírenz er EKKI hægt að taka á sama tíma og VFEND)
- Metadón (til meðferðar á heróínfíkn)
- Alfentaníl og fentanýl og aðrir stuttverkandi ópíóíðar, s.s. súfentaníl (verkjalyf notuð í skurðaðgerðum)
- Oxýcódón og aðrir langverkandi ópíóíðar, s.s. hýdrócódón (notað við miðlungsmiklum og miklum verkjum)
- Bólqueyðandi gigtarlyf (NSAID) (t.d. íbúprófen, díklófenak) (notað til meðferðar á verkjum og bólgu)
- Flúkónazól (notað við sveppasýkingum)
- Everólímus (notað við langt gengnu nýrnakrabbameini og hjá sjúklingum með ígrætt líffæri)
- Leternovír (notað til að koma í veg fyrir stórfrumuveirusjúkdóm eftir beinmergsígræðslu)
- Ivacaftor (notað við slímseigjusjúkdómi)
- Flúkloxacillín (sýklalyf notað gegn bakteríusýkingum)

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

Akstur og notkun véla

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

VFEND inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 221 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 11% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

VFEND inniheldur sýklódestrín

Lyfið inniheldur 3.200 mg af sýklódestríni í hverju hettuglasi sem jafngildir 160 mg/ml eftir blöndun í 20 ml. Ef nýrnasjúkdómur er til staðar skal ræða við læknum áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á VFEND

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

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

Læknirinn getur breytt skammti eftir ástandi þínu.

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

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

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

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

Notkun handa börnum og unglingum

Ráðlagðir skammtar fyrir börn og unglinga eru sem hér segir:

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

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

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

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

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

Ef gleymist að taka VFEND

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

Ef hætt er að taka VFEND

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

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

Þegar læknir stöðvar meðferð með VFEND átt þú ekki að verða fyrir neinum áhrifum.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

Alvarlegar aukaverkanir – Hætta skal notkun VFEND og leita tafarlaust til læknis

- Útbrot
- Gula, breytingar á blóðprófum á lifr starfsemi
- Brisbólga

Aðrar aukaverkanir

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

- Sjónskerðing (sjónbreytingar þ.m.t. þokasýn, breytingar á litasjón, óeðlilegt óþol fyrir ljósi, litblinda, augnröskun, baugasýn, náttblinda, óstöðug sjón, neistar fyrir augum, árusýn, minnkuð sjónskerpa, birtusýn, tap á hluta af venjulegu sjónsviði, blettir fyrir augum)
- Hiti
- Útbrot
- Ógleði, uppköst, niðurgangur
- Höfuðverkur
- Bólga á útlimum
- Kviðverkir
- Öndunarerfiðleikar
- Hækkuð lifrarendím

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

- Bólga í ennis- og kinnholum, bólga í gómum, kuldahrollur, slappleiki
- Lítið magn, stundum mjög lítið magn, sumra tegunda rauðra (stundum ónæmistengt) og/eða hvíttra blóðkorna (stundum með hita), lítið magn frumna sem nefnast blóðflögur og hjálpa blóðinu að storkna
- Lágur blóðsykur, lágt blóðkalíum, lítið magn natríums í blóði
- Kviði, þunglyndi, ringlun, uppnám, svefnerfiðleikar, ofskynjanir
- Krampar, skjálfti eða ósjálfráðar vöðvahreyfingar, náladofi eða óeðlileg tilfinning í húð, aukin vöðvaspenna, syfja, sundl
- Blæðing í auga
- Hjartsláttartruflanir, þ. á m. mjög hraður hjartsláttur, mjög hægur hjartsláttur, yfirlið
- Lágur blóðþrýstingur, æðabólga (sem getur tengst myndun blóðtappa)
- Bráðir öndunarerfiðleikar, brjóstverkur, bólga í andliti (munni, vörum og í kringum augun), vökvasöfnun í lungum
- Hægðatregða, meltingartruflanir, bólga í vörum
- Gula, lifrabólga og lifrarskaði
- Húðútbrot sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og húðflögnunar sem einkennist af sléttu, rauðu svæði á húðinni sem þakið er bólum sem renna saman, húðroði
- Kláði
- Hármisssir
- Bakverkur
- Nýrnabilun, blóð í þvagi, breytingar á prófum á nýrnastarfsemi
- Sólbluni eða alvarleg viðbrögð í húð sem ljós eða sólarljós hefur skinið á
- Húðkrabbamein

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

- Inflúensulík einkenni, erting og bólga í meltingarvegi, bólga í meltingarvegi sem veldur niðurgangi sem tengist sýklalyfjanotkun, bólga í vessaðum
- Lífhimnubólga
- Stækkaðir eitlar (stundum sársaukafullt), truflun á blóðstorknunarkerfi, beinmergsbilun, aðrar breytingar á blóðkornum (fjölgun rauðkyrninga og lítill fjöldi hvíttra blóðkorna í blóði)
- Minnkuð starfsemi nýrnahetta, of lítill virkni skjaldkirtils
- Truflanir á heilastarfsemi, Parkinson-lík einkenni, taugaskemmd sem veldur dofa, verk, fiðringi eða sviða í höndum og fótum
- Vandamál við jafnvægi eða samhæfingu
- Bólga í heila
- Tvísýni, alvarlegt ástand á auga, þ.m.t.: bólga í augum og augnlokum, ósjálfráð hreyfing augna, óeðlileg augnhreyfing, skemmd á sjóntaug sem leiðir til sjónskerðingar, bólga í sjóntaugardoppu
- Minnkað snertiskyn

- Bragðskynstruflanir
- Heyrnarskerðing, eyrnasuð, svimi
- Bólga í tilteknum innri líffærum - brisi og skeifugörn, þrútin og bólgin tunga
- Stækkuð lifur, lifrabilun, sjúkdómur í gallblöðru, gallsteinar
- Liðbólga, bólga í æðum undir húðinni (sem getur tengst myndun blóðtappa)
- Bólga í nýrum, prótein í þvagi, nýrnaskemmdir
- Mjög hraður hjartsláttur eða óreglulegur hjartsláttur, stundum með óreglulegum rafboðum
- Frávik á hjartarafriti
- Hækkað kólesteról í blóði, aukið þvagefni í blóði
- Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. lífshættulegt ástand í húð sem veldur sársaukafullum blöðrum og sárum í húð og slímhúðum, sérstaklega í munni, bólga í húð, ofsakláði, roði og erting í húð, rauð eða fjólublá upplitun húðar sem kann að orsakast af litlum fjölda blóðflagna, exem
- Aukaverkanir á innrennslisstað
- Ofnæmisviðbrögð eða óeðlilega mikil ónæmissvörun
- Bólga í vef sem umlykur bein

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

- Ofvirkur skjaldkirtill
- Hnignun heilastarfsemi sem er alvarlegur fylgikvilli lifrarsjúkdóms
- Tap á stærstum hluta trefja í sjóntaug, skýmyndun á hornhimnu, ósjálfráðar augnhreyfingar
- Ljósnaemi með blöðrum
- Kvilli þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á hluta úttaugakerfisins
- Takttruflanir í hjarta eða leiðnitruflanir (stundum lífshættulegar)
- Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð
- Röskun á blóðstorkukerfinu
- Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. skyndileg bólga (bjúgur) í leðurhúð, undirhúð, slímhúð og vefjum undir slímhúð, kláði eða eymsli í flekkjum af þykkri, rauðri húð með húðflögum með silfuráferð, erting í húð og slímhúð, lífshættulegt ástand í húð sem veldur því að stór hluti húðþekjunnar, ysta lags húðarinnar, losnar frá undirliggjandi húðlögum
- Litlir, þurrir, flagnandi blettir í húð sem stundum eru þykkir með toppum eða „hornum“

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt:

- Freknur eða litaðir blettir

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

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

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

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

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

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

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á VFEND

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

VFEND á að nota strax eftir blöndun, en ef nauðsynlegt þykir má geyma það í allt að 24 klukkustundir við 2°C -8°C (í kæli). Uppleyst VFEND þarf að þynna frekar með samrýmanlegu innrennslislyfi, áður en það er gefið sem innrennslisli. (Sjá frekari upplýsingar í lok fylgiseðilsins).

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

VFEND inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vórikónazól.
- Önnur innihaldsefni eru súlfóbútýleterbetasýklódextrínnatríum (sjá kafla 2, VFEND 200 mg innrennslisstofn, lausn inniheldur sýklódextrín og natríum).

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg vórikónazól, sem jafngildir 10 mg/ml lausn þegar blandað er samkvæmt fyrirmælum sjúkrahúslyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings (sjá upplýsingar aftast í þessum fylgiseðli).

Lýsing á útliti og pakkingastærðir

VFEND er fánlegt í einnota glerhettuglasi sem innrennslisstofn, lausn.

Markaðsleyfishafi

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgía.

Framleiðandi

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frakkland.

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

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í{MM/ÁÁÁÁ}.

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

<-----

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Upplýsingar um blöndun og þynningu

- VFEND innrennslisstofn, lausn, á fyrst að leysa upp, annaðhvort með 19 ml af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyf, lausn til að fá 20 ml af tæru þykkni sem inniheldur 10 mg/ml af vórikónazólí.
- Fargið VFEND hettuglasinu ef lofttæmi togar ekki leysinn inn í glasið.
- Mælt er með að nota staðlaða 20 ml sprautu (ekki sjálfvirka) til að vera viss um að nákvæmt magn (19,0 ml) af vatni fyrir stungulyf eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyf, lausn sé dregið upp.
- Því magni af þykkni sem á að nota er bætt út í innrennslislyf sem mælt er með, sjá eftirfarandi lista, þannig að lokastyrkur VFEND lausnarinnar sé 0,5-5 mg/ml vórikónazólí.
- Lyfið er einnota og ónotaðri lausn á að fleygja. Aðeins á að nota tæra lausn, sem er laus við agnir.
- Ekki ætlað til hleðsluinndælingar (bolus injection).
- Leiðbeiningar um geymslu, sjá kafla 5 Hvernig geyma á VFEND.

Rúmmál sem þarf af VFEND þykkni 10 mg/ml

Líkamsþyngd (kg)	Rúmmál sem þarf af VFEND þykkni (10 mg/ml):				
	3 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	4 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	6 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	8 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)	9 mg/kg skammtur (fjöldi hettuglasa)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	

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

Samrýmanleg innrennsliislyf:

Uppleysta lausn má þynna með:

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

Natríumlaktat innrennsliislyf

5% glúkósa og Ringerlaktat innrennsliislyf

5% glúkósa og 0,45% natríumklóríð innrennsliislyf

5% glúkósa innrennsliislyf

5% glúkósa í 20 mEq kalíumklóríð innrennsliislyf

0,45% natríumklóríð innrennsliislyf

5% glúkósa og 0,9% natríumklóríð innrennsliislyf

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

Ósamrýmanleiki:

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

Ekki má gefa blóðhluta á sama tíma og VFEND.

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

Ekki má blanda VFEND í 4,2% natríumbíkarbónat innrennsliislyf.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

VFEND 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa vórikónazól

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um VFEND og við hverju það er notað

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

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

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

VFEND er ætlað sjúklingum með versnandi, mögulega lífshættulegar sveppasýkingar.

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

Þetta lyf á eingöngu að nota undir eftirliti læknis.

2. Áður en byrjað er að nota VFEND

Ekki má nota VFEND

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir vórikónazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

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

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

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

- Cisapríð (notað við meltingartruflunum)
- Pímósíð (til meðferðar á geðsjúkdómum)
- Kínínín (notað við óreglulegum hjartslætti)
- Ivabradín (notað við einkennum langvinnrar hjartabilunar)
- Rifampicín (notað við berklum)
- Efavírenz (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum einu sinni á sólarhring
- Karbamazepín (notað við flogum)
- Fenóbarbital (notað við alvarlegu svefnleysi og flogum)
- Korndrjóraalkalóíðar (t.d. ergotamín, díhýdróergotamín; notað við mígreni)
- Sírólímus (notað af líffæraþegum)
- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 400 mg eða stærri skömmtum tvisvar á sólarhring.
- Jónsmessurunni (jóhannesarjurt, St. John's Wort) (náttúrulyf)
- Naloxegól (notað við hægðatregðu af völdum verkjalyfja, svokallaðra ópíóíða (t.d. morfín, oxýkódon, fentanýl, tramadol, kódeín))
- Tolvaptan (notað til meðferðar við blóðnatríumlækkun (lág gildi natríums í blóði) eða til að hægja á skerðingu nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með blóðrunýrnasjúkdóm)
- Lúrasídón (notað við þunglyndi)
- Venetoclax (til meðferðar hjá sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði-CCL)

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

Forðast skal allt sólarljós og sólskin meðan á meðferð stendur. Mikilvægt er að hylja líkamssvæði sem sólin skín á og nota sólarvörn með háum varnarstuðli (SPF) þar sem húðin getur orðið næmari fyrir útfjólubláum geislum sólar. Þetta getur aukist enn frekar við notkun annarra lyfja sem gera húðina næma fyrir sólarljósi, eins og metótrexat. Þessar varúðarreglur gilda einnig fyrir börn.

Meðan á VFEND meðferð stendur:

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

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

Ef fram koma einkenni um skerta starfsemi nýrnahettubarkar þar sem nýrnahettur framleiða ekki nægilegt magn sumra sterahormóna eins og kortisól sem geta leitt til einkenna eins og: langvinn eða langvarandi þreyta, vöðvaþróttleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, kviðverkur, skaltu láta lækning vita.

Láttu lækning þinn vita ef þú færð einkenni Cushing-heilkennis þar sem líkaminn framleiðir of mikið af hormóninu kortisóli, þessi einkenni geta meðal annars verið: þyngdaraukning, fitusöfnun milli herðablaða, kringlótt andlit, dökkun húðar á maga, lærum, brjóstum og handleggjum, þynning húðar, mar af litlu tilefni, hár blóðsykur, óhóflegur hárvöxtur eða óhófleg svitamyndun.

Lækningin á að fylgjast með lifrar- og nýrnastarfsemi með því að taka blóðprufur.

Börn og unglingar

VFEND á ekki að gefa börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða VFEND

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

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

Látið lækninn vita ef notað er eftirtalið lyf, þar sem forðast skal samtímis meðferð með VFEND ef mögulegt er:

- Rítónavír (notað við HIV-sýkingum) í 100 mg skömmtum tvisvar á sólarhring.
- Glasdegib (notað við krabbameini) – ef þú þarft að nota bæði lyfin mun læknirinn fylgjast oft með hjartslætti þínum.

Látið lækninn vita ef notuð eru einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem forðast skal samtímis meðferð með VFEND ef mögulegt er, og breyta getur þurft vórikónazól skömmtum:

- Rífabútín (notað við berklum). Ef rífabútín er notað þarf að fylgjast með blóðgildum og aukaverkunum rífabútíns.
- Fenýtóín (notað við flogaveiki). Ef fenýtóín er notað þarf að fylgjast með blóðþéttni fenýtóíns á meðan meðferð með VFEND stendur og breyta getur þurft skammti.

Látið lækninn vita ef verið er að nota einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem það gæti þurft að breyta skömmtum eða hafa eftirlit til að ganga úr skugga um að lyfin og/eða VFEND virki enn:

- Warfarín og önnur segavarnarlyf (t.d. fenóprókúmon, asenókúmaról; notað til að hægja á storknun blóðs)
- Cíklósporín (notað af líffæraþegum)
- Takrólímus (notað af líffæraþegum)
- Súlfonylúreasambönd (t.d. tolbutamíð, glipisíð og glýbúríð) (notuð við sykursýki)
- Statín (t.d. atorvastatín, simvastatín) (notað til að lækka kólesteról)
- Benzódíazepín (t.d. mídazolám, tríazolám) (notað við alvarlegu svefnleysi og streitu)
- Ómeprazól (notað við magasári)
- Getnaðarvarnarlyf til inntöku (ef þú tekur VFEND um leið og þú tekur getnaðarvarnarlyf, geta aukaverkanir eins og ógleði og tíðatruflanir komið fram)
- Vinka alkalóíðar (t.d. vincristín, vinblastín) (notaðir við krabbameini)
- Týrósínkínasa hemlar (t.d. axitiníb, bosutiníb, kabozantiníb, ceritiníb, cobímetiníb, dabrafeníb, dasatiníb, nilotiníb, sunitiníb, ibrútiníb, ribóciclib) (notaðir við krabbameini)
- Tretinóín (notað við hvítblæði)
- Indínavír og aðrir HIV-próteasahemlar (notaðir við HIV-smiti)
- Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (t.d. efavírenz, delavirdín, nevirapín) (notaðir við HIV-smiti) (suma skammta af efavírenz er EKKI hægt að taka á sama tíma og VFEND)
- Metadón (til meðferðar á heróínfíkn)
- Alfentaníl og fentanýl og aðrir stuttverkandi ópíóíðar, s.s. súfentaníl (verkjalyf notuð í skurðaðgerðum)
- Oxýcódón og aðrir langverkandi ópíóíðar, s.s. hýdrócódón (notað við miðlungsmiklum og miklum verkjum)
- Bólqueyðandi gigtarlyf (NSAID) (t.d. íbúprófen, díklófenak) (notað til meðferðar á verkjum og bólgu)
- Flúkónazól (notað við sveppasýkingum)
- Everólímus (notað við langt gengnu nýrnakrabbameini og hjá sjúklingum með ígrætt líffæri)
- Leternovír (notað til að koma í veg fyrir stórfrumuveirusjúkdóm eftir beinmergsígræðslu)
- Ivacaftor (notað við slímseigjusjúkdómi)
- Flúkloxacillín (sýklalyf notað gegn bakteríusýkingum)

Meðganga og brjóstagið

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

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

Akstur og notkun véla

VFEND getur valdið þokusýn eða óþægilegri viðkvæmni fyrir birtu, ef þessara einkenna verður vart á hvorki að aka né stjórna vélum og hafa samband við lækni

VFEND inniheldur súkrósa

Lyfið inniheldur 0,54 g súkrósa í hverjum ml af dreifu. Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sykrum skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú tekur lyfið. Sykursjúkir þurfa að hafa það í huga. Getur verið skaðlegt fyrir tennur.

VFEND inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 5 ml af dreifu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

VFEND inniheldur bensósalt/natríum

Lyfið inniheldur 12 mg af bensósalti (E211) í hverjum 5 ml skammti.

3. Hvernig nota á VFEND

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

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

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

	Mixtúra	
	Sjúklingar 40 kg eða þyngri	Sjúklingar léttari en 40 kg
Skammtur fyrstu 24 klst. (hleðsluskammtur)	10 ml (400 mg) á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.	5 ml (200 mg) á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.
Skammtur eftir fyrstu 24 klst. (viðhaldsskammtur)	5 ml (200 mg) tvisvar sinnum á sólarhring.	2,5 ml (100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef svörun sjúklings er ófullnægjandi má auka viðhaldsskammt í 7,5 ml (300 mg) tvisvar sinnum á sólarhring.

Lækinn getur minnkað skammta ef þú ert með væga til miðlungsmikla skorpulífur.

Notkun handa börnum og unglingum

Ráðlagðir skammtar fyrir börn og unglinga eru sem hér segir:

	Mixtúra	
	Börn á aldrinum 2 til innan við 12 ára og unglingar á aldrinum 12 til 14 ára sem vege minna en 50 kg	Unglingar á aldrinum 12 til 14 ára sem vege 50 kg eða meira og allir unglingar eldri en 14 ára
Skammtur fyrstu 24 klst. (hleðsluskammtur)	Meðferð verður hafin með innrennsli	10 ml (400 mg) á 12 klst. fresti fyrstu 24 klst.
Skammtur eftir fyrstu 24 klst. (viðhaldsskammtur)	0,225 ml/kg (9 mg/kg) tvisvar sinnum á sólarhring [hámarksskammtur 8,75 ml (350 mg) tvisvar sinnum á sólarhring]	5 ml (200 mg) tvisvar sinnum á sólarhring.

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

Mixtúruna á að taka að minnsta kosti klukkustund fyrir máltíð eða tveimur klukkustundum eftir máltíð.

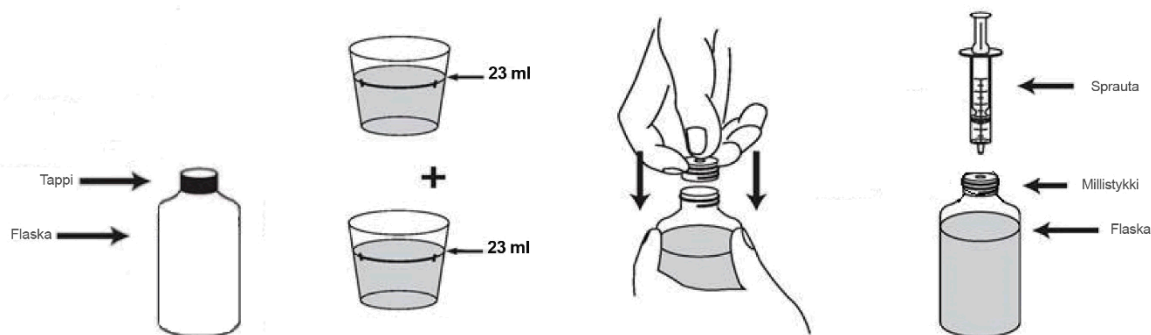
Ef þú eða barnið þitt tekur VFEND sem fyrirbyggjandi gegn sveppasýkingum getur verið að læknirinn stöðvi gjöf á VFEND ef aukaverkanir sem tengjast meðferðinni koma fram hjá þér eða barninu. VFEND mixtúru á ekki að blanda við önnur lyf. Mixtúruna á ekki að þynna frekar með vatni né öðrum vökva.

Leiðbeiningar um blöndun mixtúrunnar:

Mælt er með því að lyfjafræðingur í apóteki blandi VFEND mixtúru, dreifu fyrir þig áður en þú færð hana afhenta. VFEND mixtúra, dreifa er tilbúin ef hún er á fljótandi formi. Ef hún er á duftformi, verður að blanda mixtúruna samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum:

1. Bankið í flöskuna til að losa duftið í sundur.
2. Takið tappann af.
3. Bætið 2 mæliglösum (mæliglas fylgir með í öskjunni) af vatni (alls 46 ml) út í flöskuna. Fyllið mæliglasið að marki og bætið vatninu út í flöskuna. Þú átt alltaf að bæta samtals 46 ml af vatni út í flöskuna, óháð hvaða skammt þú átt að taka.

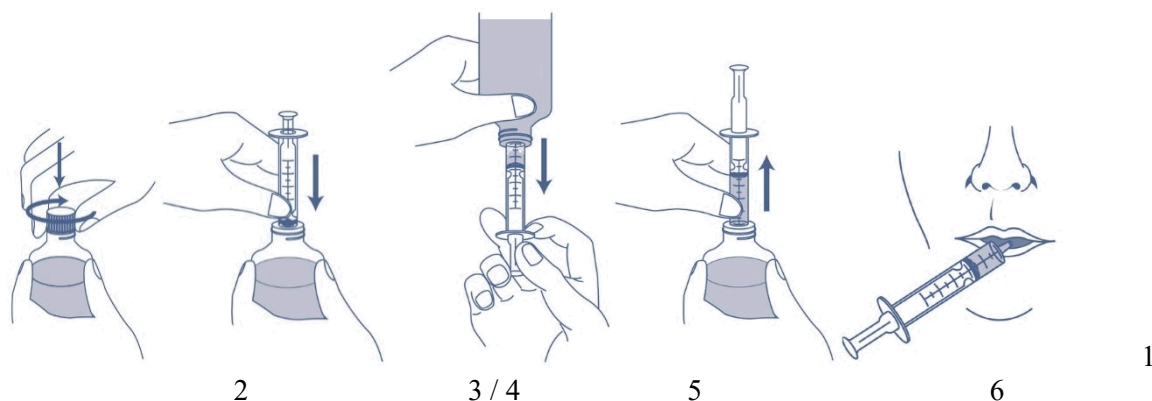
4. Setjið tappann á aftur og hristið flöskuna kröftuglega í um það bil 1 mínútu. Eftir blöndun verður heildarrúmmál mixtúrunnar að vera 75 ml.
5. Takið tappann af. Komið millistykkinu fyrir innan í flöskuhálsinum (eins og sýnt er á myndinni hér fyrir neðan). Millistykkið fylgir með svo hægt sé að nota sprautuna til að ná mixtúru úr flöskunni. Setjið lokið aftur á.
6. Skrifnið fyrningardagsetningu blönduðu dreifunnar á miðann á flöskunni (geymsluþol blandaðrar mixtúru er 14 sólarhringar). Allri ónotaðri mixtúru á að farga eftir þann tíma.



Leiðbeiningar fyrir notkun:

Lyfjafræðingur á að leiðbeina þér hvernig nota á sprautuna sem fylgir með pakkningunni til að mæla magn mixtúru. Vinsamlegast lesið leiðbeiningarnar fyrir notkun VFEND mixtúrunnar.

1. Hristið lokaða flöskuna með blandaðri mixtúrunni fyrir notkun í um það bil 10 sekúndur. Takið tappann af.
2. Hafið flöskuna í uppréttri stöðu á sléttu yfirborði og stingið sprautuoddinum í millistykkið.
3. Haldið sprautunni á sínum stað og hvolfið flöskunni. Dragið stimpil sprautunnar hægt og rólega að merkinu sem mælir þinn rétta skammt.
4. Ef þú sérð stórar loftbólur, skaltu þrýsta stimplinum rólega til baka og skila lyfinu aftur í flöskuna og endurtaka síðan skref 3.
5. Hafið sprautuna enn á sínum stað og setjið flöskuna aftur í upprétta stöðu. Losið sprautuna úr flöskunni.
6. Setjið sprautuna í munninn og látið odd hennar vísa út í kinn. Þrýstið stimplinum HÆGT niður, látið mixtúruna ekki búa hratt úr sprautunni. Ef þið eruð að gefa barni mixtúruna látið þá barnið sitja eða haldið því í uppréttri stöðu meðan þið gefið því lyfið.
7. Látið millistykkið vera kyrrt á sínum stað og setjið tappann aftur á flöskuna. Þvoið sprautuna eins og lýst er hér að neðan.



Þvottur og geymsla sprautunnar:

1. Þvoið sprautuna eftir hverja notkun. Takið stimpilinn úr sprautunni og þvoið báða hlutana með volgu sápuvatni. Skolið vel með vatni.

2. Þurrkið. Komið stimplinum aftur í sprautuna. Geymið á hreinum öruggum stað með lyfinu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur hefur verið tekinn (eða ef einhver annar tekur mixtúruna inn) á strax að hafa samband við lækni eða fara á næstu bráðamóttöku og hafa VFEND pakkninguna meðferðis. Ef of mikið hefur verið tekið af VFEND getur komið fram óeðlilegt óþol fyrir ljósi.

Ef gleymist að taka VFEND

Mikilvægt er að taka mixtúruna reglulega og alltaf á sama tíma á hverjum degi. Ef skammtur gleymist á að taka þann næsta á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka VFEND

Sýnt hefur verið fram á að virkni lyfsins getur aukist verulega ef það er alltaf tekið á sama tíma. Þess vegna er mikilvægt að halda áfram að taka VFEND á réttan hátt eins og sagt er hér að ofan, nema því aðeins að læknirinn hafi ráðlagt að hætta töku lyfsins.

Halda skal áfram að taka VFEND þar til læknirinn segir þér að hætta töku lyfsins. Ekki má hætta meðferð of snemma því ekki er víst að búið sé að ráða bót á sýkingunni. Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi eða erfiðar sýkingar geta þurft langtímameðferð til að koma í veg fyrir að sýkingin taki sig upp að nýju.

Þegar læknirinn stöðvar meðferð með VFEND á sjúklingurinn ekki að verða fyrir neinum áhrifum.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanir eru vægar og tímabundnar. Sumar geta þó verið alvarlegar og þarfnast lækni meðferðar.

Alvarlegar aukaverkanir – Hætta skal notkun VFEND og leita tafarlaust til læknis

- Útbrot
- Gula, breytingar á blóðprófum á lifrarstarfsemi
- Brisbólga

Aðrar aukaverkanir

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

- Sjónskerðing (sjónbreytingar þ.m.t. þokusýn, breytingar á litasjón, óeðlilegt óþol fyrir ljósi, litblinda, augnröskun, baugasýn, náttblinda, óstöðug sjón, neistar fyrir augum, árusýn, minnkuð sjónskerpa, birtusýn, tap á hluta af venjulegu sjónsviði, blettir fyrir augum)
- Hiti
- Útbrot
- Ógleði, uppköst, niðurgangur
- Höfuðverkur
- Bólga á útlimum
- Kviðverkir
- Öndunarerfiðleikar
- Hækkun lifrarendis

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

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

- Lítið magn, stundum mjög lítið magn, sumra tegunda rauðra (stundum ónæmistengt) og/eða hvíttra blóðkorna (stundum með hita), lítið magn frumna sem nefnast blóðflögur og hjálpa blóðinu að storkna
Lágur blóðsykur, lágt blóðkalíum, lítið magn natríums í blóði
- Kvíði, þunglyndi, ringlun, uppnám, svefnerfiðleikar, ofskynjanir
- Krampar, skjálfti eða ósjálfráðar vöðvahreyfingar, náladofi eða óeðlileg tilfinning í húð, aukin vöðvaspenna, syfja, sundl
- Blæðing í auga
- Hjartsláttartruflanir, þ. á m. mjög hraður hjartsláttur, mjög hægur hjartsláttur, yfirlið
- Lágur blóðþrýstingur, æðabólga (sem getur tengst myndun blóðtappa)
- Bráðir öndunarerfiðleikar, brjóstverkur, bólga í andliti (munni, vörum og í kringum augun), vökvasöfnun í lungum
- Hægðatregða, meltingartruflanir, bólga í vörum
- Gula, lifrabólga og lifrarskaði
- Húðútbrot sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og húðflögnunar sem einkennist af sléttu, rauðu svæði á húðinni sem þakið er bólum sem renna saman, húðroði
- Kláði
- Hármisur
- Bakverkur
- Nýrnabilun, blóð í þvagi, breytingar á prófum á nýrnastarfsemi
- Sólbluni eða alvarleg viðbrögð í húð sem ljós eða sólarljós hefur skinið á
- Húðkrabbamein

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

- Inflúensulík einkenni, erting og bólga í meltingarvegi, bólga í meltingarvegi sem veldur niðurgangi sem tengist sýklalyfjanotkun, bólga í vessaæðum
- Lífhimnubólga
- Stækkaðir eitlar (stundum sársaukafullt), truflun á blóðstorknunarkerfi, beinmergsbilun, aðrar breytingar á blóðkornum (fjölgun rauðkyrninga og lítill fjöldi hvíttra blóðkorna í blóði)
- Minnkuð starfsemi nýrnahetta, of lítil virkni skjaldkirtils
- Truflanir á heilastarfsemi, Parkinson-lík einkenni, taugaskemmd sem veldur dofa, verk, fiðringi eða sviða í höndum og fótum
- Vandamál við jafnvægi eða samhæfingu
- Bólga í heila
- Tvísýni, alvarlegt ástand á auga, þ.m.t.: bólga í augum og augnlokum, ósjálfráð hreyfing augna, óeðlileg augnhreyfing, skemmd á sjóntaug sem leiðir til sjónskerðingar, bólga í sjóntaugardoppu
- Minnkað snertiskyn
- Bragðskynstruflanir
- Heyrnarskerðing, eyrnasuð, svimi
- Bólga í tilteknum innri líffærum - brisi og skeifugörn, þrútin og bólgin tunga
- Stækkuð lifur, lifrabilun, sjúkdómur í gallblöðru, gallsteinar
- Liðbólga, bólga í æðum undir húðinni (sem getur tengst myndun blóðtappa)
- Bólga í nýrum, prótein í þvagi, nýrnaskemmdir
- Mjög hraður hjartsláttur eða óreglulegur hjartsláttur, stundum með óreglulegum rafboðum
- Frávik á hjartarafriti
- Hækkað kólesteról í blóði, aukið þvagefni í blóði
- Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. lífshættulegt ástand í húð sem veldur sársaukafullum blöðrum og sárum í húð og slímhúðum, sérstaklega í munni, skyndileg bólga, ofsakláði, roði og erting í húð, rauð eða fjólublá mislitun húðar sem kann að orsakast af litlum fjölda blóðflagna, exem
- Aukaverkanir á innrennslisstað
- Ofnæmisviðbrögð eða óeðlilega mikil ónæmissvörun
- Bólga í vef sem umlykur bein

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

- Ofvirkur skjaldkirtill
- Hnignun heilastarfsemi sem er alvarlegur fylgikvilli lifrarsjúkdóms
- Tap á stærstum hluta trefja í sjóntaug, skýmyndun á hornhimnu, ósjálfráðar augnhreyfingar
- Ljósnaemi með blöðrum
- Kvilli þar sem ónæmiskerfi líkamans ræðst á hluta úttaugakerfisins
- Takttruflanir í hjarta eða leiðnitruflanir (stundum lífshættulegar)
- Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð
- Röskun á blóðstorkukerfinu
- Ofnæmisviðbrögð í húð (stundum alvarleg), þ.m.t. skyndileg bólga (bjúgur) í leðurhúð, undirhúð, slímhúð og vefjum undir slímhúð, kláði eða eymsli í flekkjum af þykkri, rauðri húð með húðflögum með silfuráferð, erting í húð og slímhúð, lífshættulegt ástand í húð sem veldur því að stór hluti húðþekjunnar, ysta lags húðarinnar, losnar frá undirliggjandi húðlögum
- Litlir, þurrir, flagnandi blettir í húð sem stundum eru þykkir með toppum eða „hornum“

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt:

- Freknur eða litaðir blettir

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

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

Þar sem VFEND getur haft áhrif á lifur og nýru, á lækningarnir að fylgjast með lifrar- og nýrnastarfsemi með blóðrannsóknnum. Leitið ráða hjá lækni ef þú finnur fyrir magaverkjum eða breytingum á hægðum.

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

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

Ef einhverjar þessara aukaverkana hverfa ekki eða eru til óþæginda, á að hafa samband við lækningarnir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækningarnir, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á VFEND

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Mixtúruduft, dreifa: Geymið við 2°C -8°C (í kæli) fyrir blöndun.

Tilbúin mixtúra, dreifa:

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið hvorki í kæli né frysti.
Geymið í upprunalegum umbúðum.
Geymið ílátið vel lokað.
Allri afgangsmixtúru, dreifu skal farga 14 dögum eftir blöndun.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

VFEND inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vórikónazól. Hver flaska inniheldur 45 g af þurrefni sem eftir blöndun með vatni gefur 70 ml af mixtúru, dreifu. Einn ml af blandaðri mixtúru, inniheldur 40 mg vórikónazól (sjá kafla 3 Hvernig nota á VFEND).
- Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, kísilkvoða, titantvíoxíð, xantangúmmí, natriúmsítrat, natriumbensóat, sítrónusýra, náttúrulegt appelsínubragðefni (sjá kafla 2, VFEND 40 mg mixtúruduft, dreifa inniheldur súkrósa, bensósalt (natriumbensóat) og natríum).

Lýsing á útliti og pakkingastærðir

VFEND er hvítt til beinhvítt mixtúruduft, sem eftir blöndun með vatni verður hvít til beinhvít mixtúra með appelsínubragði.

Markaðsleyfishafi

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgía.

Framleiðandi

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frakkland.

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

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:
+43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

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