

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 200 mg vorikonatsolia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg vorikonatsolia. Käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava ennen antoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen injektiopullo sisältää enintään 69 mg natriumia natriumhydroksidina (pH:n säätöön).

Jokainen injektiopullo sisältää 2660 mg syklodekstriiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voriconazole Fresenius Kabi on laajakirjoinen triatsoleihin kuuluva sienilääke ja sen käyttöaiheet aikuisille ja ≥ 2 -vuotiaille lapsille ovat seuraavat:

- Invasiivisen aspergilloosin hoito.
- Kandidemian hoito potilailla, joilla ei ole neutropeniaa.
- Flukonatsoliresistenttien, vakavien, invasiivisten *Candida*-infektioiden hoito (*C. krusei* mukaan lukien).
- *Scedosporium*- ja *Fusarium*-lajien aiheuttamien vakavien sieni-infektioiden hoito.

Voriconazole Fresenius Kabi -valmistetta tulisi annostella pääasiallisesti potilaille, joilla on progressiivisia, mahdollisesti henkeä uhkaavia infektoita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Voriconazole Fresenius Kabi -infusionen enimmäisnopeudeksi suositellaan 3 mg/kg tunnissa 1-3 tunnin aikana.

Vorikonatsolista on saatavana myös seuraavat lääke muodot: 50 mg ja 200 mg kalvopäällysteinen tabletti ja 40 mg/ml jauhe oraalisuuspeniä varten.

Hoito

Aikuiset

Hoito on aloitettava noudattaen joko laskimoon annettavalle Voriconazole Fresenius Kabi -valmisteelle tai suun kautta annettavalle vorikonatsolille määriteltyä kyllästysannostusta, jotta 1. päivänä päästäisiin vakaata tilaa lähellä oleviin plasmapitoisuuksiin. Suuren oraalisen hyötyosuuden perusteella (96 %, ks. kohta 5.2) intravenoosista antotavasta voidaan siirtyä suun kautta antoon tai päinvastoin, tarpeen mukaan.

Tarkemmat annostusta koskevat ohjeet on annettu oheisessa taulukossa:

	Laskimoon	Suun kautta	
		Vähintään 40 kg painavat potilaat*	Alle 40 kg painavat potilaat*
Kyllästysannos (ensimmäiset 24 tuntia)	6 mg/kg 12 tunnin välein	400 mg 12 tunnin välein	200 mg 12 tunnin välein
Ylläpitoannos (ensimmäisten 24 tunnin jälkeen)	4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa	200 mg kahdesti vuorokaudessa	100 mg kahdesti vuorokaudessa

* Myös 15-vuotiaat ja tätä vanhemmat potilaat.

Hoidon kesto

Hoidon keston tulee olla niin lyhyt kuin mahdollista potilaan kliinisen ja mykologisen vasteen mukaan. Jos pitkäaikainen altistus kestää yli 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia on harkittava (Ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kliinistä tietoa laskimoon annetun hydroksipropylibetadeksin pitkäaikaikäkäytön turvallisuudesta on rajoitetusti (ks. kohta 5.2).

Annostuksen muuttaminen (aikuiset)

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

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

Jos potilas ei siedä hoitoa suuremmalla annoksella, suun kautta annettavaa annosta on pienennettävä 50 mg kerrallaan ylläpitoannokseen 200 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 100 mg kahdesti vuorokaudessa alle 40 kg painavilla).

Profylaktisessa käytössä, ks. alla.

Lapset (2 - <12-vuotiaat) ja pienipainoiset nuoret murrosikäiset (12 - 14-vuotiaat, jotka painavat < 50 kg)

Vorikonatsolia annetaan lasten annostuksella, koska näillä nuorilla murrosikäisillä vorikonatsolin metabolia saattaa olla enemmän lasten kuin aikuisten kaltainen.

Suosittelut annostus on seuraava:

	Laskimoon	Suun kautta
Kyllästysannos (ensimmäiset 24 tuntia)	9 mg/kg 12 tunnin välein	Ei suositella
Ylläpitoannos (ensimmäisten 24 tunnin jälkeen)	8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa	9 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (enimmäisannos 350 mg kahdesti vuorokaudessa)

Huomaa: Perustuu populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, jossa oli mukana 112 lapsipotilasta (2 - <12-vuotiasta) ja 26 nuorta (12 - <17-vuotiasta), joiden immuniteetti oli heikentynyt.

On suositeltavaa aloittaa hoito laskimonsisäisellä (i.v.) annolla ja antoa suun kautta on harkittava vasta, kun potilaan kliininen tila on merkittävästi parantunut. On huomattava, että vorikonatsolin altistus i.v.-annoksella 8 mg/kg on noin 2-kertainen verrattuna suun kautta otettuun annokseen 9 mg/kg.

Kaikki muut nuoret (12-14-vuotiaat, jotka painavat ≥ 50 kg; 15-17-vuotiaat painosta riippumatta)

Vorikonatsolia annetaan aikuisten annos.

Annostuksen muuttaminen (2-<12-vuotiaat) lapsipotilaat ja nuoret (12-14-vuotiaat, jotka painavat <50 kg)

Jos potilaan hoitovaste ei ole riittävä, i.v.-annosta voidaan lisätä vaiheittain 1 mg/kg:n välein. Jos potilas ei siedä hoitoa, vähennä i.v.-annosta vaiheittain 1 mg/kg:n välein.

Käyttöä 2-<12-vuotiaille lapsipotilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Profylaksia aikuisilla ja lapsilla

Profylaksia tulee aloittaa siirteen päivänä, ja sitä voidaan jatkaa korkeintaan 100 päivää. Profylaksian tulee olla mahdollisimman lyhyt invasiivisen sieni-infektion (IFI) kehittymisen riskin mukaan määriteltynä neutropeniaa tai immunosuppressiota. Sitä saa jatkaa enintään 180 päivää siirron jälkeen, mikäli immunosuppressio jatkuu tai ilmenee käännteishyljintäsairaus (GvHD) (ks. kohta 5.1).

Annostus

Suosittelut hoito-ohjelma profylaksiaan on sama kuin hoidossa vastaaville ikäryhmille. Ks. yllä olevat hoitotaulukot.

Profylaksian kesto

Vorikonatsolin käytön turvallisuutta ja tehoa pitempään kuin 180 päivän ajan ei ole riittävästi tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Jos vorikonatsolin käyttö profylaksiassa kestää kauemmin kuin 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kliinistä tietoa laskimoon annetun hydroksiipropyylbetadeksin pitkäaikaikäkäytön turvallisuudesta on rajoitetusti (ks. kohta 5.2).

Seuraavat ohjeet koskevat sekä hoitoa että profylaksiaa:

Annostuksen muuttaminen

Profylaktisessa käytössä annoksen muutoksia ei suositella tehon puuttuessa tai hoitoon liittyvien haittavaikutusten yhteydessä. Hoitoon liittyvien haittavaikutusten yhteydessä vorikonatsolin käytön keskeyttämistä ja vaihtoehdoisten antimykoottien käyttöä on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Annostuksen muuttaminen samanaikaisessa annostelussa muiden lääkkeiden kanssa

Rifabutiinia tai fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin laskimonsisäinen ylläpitoannos suurennetaan annokseen 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Efavirensiä voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannos suurennetaan 400 mg:aan 12 tunnin välein ja efavirensiannos puolitetaan (300 mg:aan kerran vuorokaudessa). Vorikonatsolihoidon lopettamisen jälkeen efavirensiannos palautetaan alkuperäiselle tasolle (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), esiintyy laskimonsisäisen vehikkelin, hydroksipropylibetadeksin, kumuloitumista. Vorikonatsolia tulisi tällöin antaa suun kautta ellei riskin arvio potilaalle puolla laskimonsisäistä antoa. Näiden potilaiden seerumin kreatiinipitoisuuksia on tarkkailtava huolellisesti ja, jos pitoisuuden nousua tapahtuu, oraaliseen vorikonatsolihoitoon siirtymistä tulisi harkita (ks. kohta 5.2). Käyttöä ei suositella potilaille, jotka eivät saa dialyysihoitoa.

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

Hydroksipropylibetadeksi (laskimonsisäinen vehikkeli) voidaan poistaa hemodialyysillä. Puhdistuma on $37,5 \pm 24$ ml/min.

Maksan vajaatoiminta

On suositeltavaa käyttää tavanomaisia kyllästysannoksia, mutta puolittaa ylläpitoannos, jos vorikonatsolia saavalla potilaalla on lievä tai kohtalainen maksakirroosi (Child-Pugh A ja B) (ks. kohta 5.2).

Vorikonatsolia ei ole tutkittu vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh C) sairastavilla potilailla.

Saatavilla on rajallinen määrä tietoa vorikonatsolin turvallisuudesta potilailla, joiden maksan toimintakokeiden arvot ovat poikkeavia (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], alaniiniaminotransferaasi [ALAT], alkalinen fosfataasi [AFOS] tai kokonaisbilirubiini > 5 kertaa normaaliarvon yläraja).

Kohonneet maksan toimintakoe-arvot ja kliiniset merkit maksavaurioista, kuten ikterus, ovat liittyneet vorikonatsoliin ja sitä tulee käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain, jos hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Vorikonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiailla potilailla ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Kliinistä tietoa laskimoon annetun hydroksipropylibetadeksin pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta lapsipotilailla on rajoitetusti.

Antotapa

Voriconazole Fresenius Kabi on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava (ks. kohta 6.6) ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon. Ei käytetä bolus-injektiona.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen anto CYP3A4-substraattien terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, pimotsidin, kinidiinin tai ivabradiinin kanssa, koska näiden lääkkeiden kohonneet pitoisuudet plasmassa voivat aiheuttaa QTc-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen anto rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuisman kanssa, koska nämä lääkkeet todennäköisesti pienentävät vorikonatsolin pitoisuutta plasmassa merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen tavanomaisen vorikonatsoliannoksen anto efavirensiannoksen (vähintään 400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa, koska näillä annoksilla efavirensi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia merkittävästi terveillä tutkimushenkilöillä. Vorikonatsoli suurentaa myös merkittävästi efavirensin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5; pienet annokset ks. kohta 4.4).

Samanaikainen anto suuren ritonaviiriannoksen (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, koska tällä annoksella ritonaviiri pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia merkittävästi terveillä tutkimushenkilöillä (ks. kohta 4.5; pienet annokset, ks. kohta 4.4).

Samanaikainen anto torajyväalkaloidien kanssa (ergotamiini, dihydroergotamiini), jotka ovat CYP3A4-substraatteja, koska näiden lääkkeiden suurentuneet pitoisuudet plasmassa voivat johtaa ergotismiin (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen anto sirolimuusin kanssa, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi sirolimuusin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Vorikonatsolin samanaikainen anto CYP3A4-substraatin naloksegolin kanssa, koska suurentunut plasman naloksegolipitoisuus voi laukaista opioidien vieroitusoireet (ks. kohta 4.5).

Vorikonatsolin samanaikainen anto tolvaptaanin kanssa, koska voimakkaat CYP3A4:n estäjät, kuten vorikonatsoli, suurentavat merkittävästi plasman tolvaptaanipitoisuuksia (ks. kohta 4.5).

Vorikonatsolin samanaikainen anto lurasidonin kanssa, koska lurasidoniaaltistuksen merkittävä lisääntyminen voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen anto venetoklaksihoitoa aloitettaessa ja venetoklaksin annostitusvaiheessa, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi venetoklaksin plasmapitoisuuksia ja lisää tuumorilyysioireyhtymän riskiä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Voriconazole Fresenius Kabi -valmistetta potilaille, joilla on ollut yliherkkyysreaktio jollekin atsolijyhdisteelle (ks. myös kohta 4.8).

Hoidon kesto

Laskimoon annettavan hoidon kesto ei saisi ylittää 6 kuukautta (ks. kohta 5.3).

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Vorikonatsoli on liitetty QTc-ajan pidentymiseen. Vorikonatsolia käyttäneillä potilailla, joilla on ollut muita riskitekijöitä, kuten kardiotoksinen kemoterapia, kardiomyopatia, hypokalemia tai muu

samanaikainen lääkitys, joka on saattanut aiheuttaa tilan, on raportoitu harvoja tapauksia kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa. Vorikonatsolia tulisi annostella varovasti potilaille, joilla on proarytmialle herkistäviä tekijöitä, kuten:

- synnynnäinen tai hankittu pidentynyt QTc-aika
- kardiomyopatia, erityisesti jos potilaalla on sydämen vajaatoimintaa
- sinusbradykardia
- oireisia sydämen rytmihäiriöitä entuudestaan
- samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Potilasta olisi seurattava elektrolyyttitasapainon häiriöiden, kuten hypokalemian, hypomagnesemian ja hypokalsemian, varalta sekä ennen vorikonatsoliin hoidon aloittamista että sen aikana, ja häiriöt olisi tarvittaessa korjattava (ks. kohta 4.2). Terveillä vapaaehtoisilla on tutkittu vorikonatsolin kerta-annoksen vaikutusta QTc-aikaan annoksilla, jotka olivat jopa nelinkertaisia normaaliin vuorokausiannokseen verrattuna. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc ei ylittänyt potentiaalisesti kliinisesti merkittävää 500 millisekunnin kynnystä (ks. kohta 5.1).

Infusointiin liittyvät reaktiot

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

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vakavia maksareaktioita vorikonatsoliin hoidon aikana (mukaan lukien kliininen maksatulehdus, kolestaasi ja fulminantti maksan vajaatoiminta, myös kuolemaan johtava). Maksareaktioita on havaittu esiintyvän ensisijaisesti potilailla, joilla on jokin muu vakava perussairaus (lähinnä hematologinen maligniteetti). Ohimeneviä maksareaktioita, kuten maksatulehduksia ja ikterusta on esiintynyt potilailla, joilla ei ole muita tunnistettavia riskitekijöitä. Maksan häiriöt ovat yleensä korjaantuneet, kun hoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Maksan toiminnan seuraaminen

Voriconazole Fresenius Kabi-valmistetta saavia potilaita tulee seurata tarkasti maksatoksisuuden varalta. Maksan toiminnan arviointi laboratoriotestein (etenkin ASAT ja ALAT) tulee sisällyttää kliiniseen hoitoon Voriconazole Fresenius Kabi-hoitoa aloitettaessa sekä ainakin viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Hoidon keston tulisi olla mahdollisimman lyhyt, mutta jos hoitoa kuitenkin jatketaan hyöty-riskiarvion perusteella (ks. kohta 4.2), seurantatiheys voidaan harventaa kuukausittaiseksi, jos maksan toimintakokeissa ei ole muutoksia.

Jos maksan toimintakokeiden arvot nousevat ilmeisen korkeiksi, Voriconazole Fresenius Kabi-hoito tulee keskeyttää, ellei lääkärin arviointi potilaalle hoidosta koituvista hyödyistä ja riskeistä anna aihetta jatkuvaan käyttöön.

Sekä lasten että aikuisten maksan toimintaa tulee seurata.

Vakavat ihohaittavaikutukset

- Fototoksisuus
Lisäksi vorikonatsoliin on liittynyt fototoksisuutta ja siihen liittyviä reaktioita kuten pisamia, pigmenttiläiskiä, aktiivista keratoosia ja pseudoporfyriaa. On suositeltavaa, että kaikki potilaat, mukaan lukien lapset, välttävät altistumista suoralle auringonvalolle Voriconazole Fresenius Kabi-hoidon aikana ja että he käyttävät suojaavaa vaatetusta sekä aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.
- Ihon levyepiteelikarsinoomaa (SCC)

Ihon levyepiteelikarsinoomaa (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinooma *in situ* eli Bowen tautia) on raportoitu potilailla, joista osalla on raportoitu aiempia fototoksisuusreaktioita. Jos potilas saa fototoksisen reaktion, vorikonatsoliin hoidon keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykoottien käyttöä on harkittava monitieteellisen konsultaation jälkeen, ja potilas on lähetettävä ihotautilin erikoislääkärille. Jos Voriconazole Fresenius Kabi-hoitoa päätetään silti jatkaa, premalignien vaurioiden varhaisen havaitsemisen ja hoidon vuoksi dermatologinen arviointi on suoritettava järjestelmällisesti ja säännöllisesti. Voriconazole Fresenius Kabi-hoito on lopetettava, jos havaitaan premaligneja ihovaurioita tai levyepiteelikarsinoomaa (ks. alla kohta Pitkäkestoinen hoito).

- Vaikeat ihon haittavaikutukset

Vaikeat ihon haittavaikutukset Voriconatsolin käytössä on raportoitu vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos potilaalle tulee ihottumaa, häntä on seurattava tarkoin, ja jos leesiot pahenevat, Voriconazole Fresenius Kabi-hoito on lopetettava.

Lisämunuaistapahtumat

Atsoleita, kuten vorikonatsolia, saaneilla potilailla on raportoitu korjautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa. Lisämunuaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, jotka saavat atsoleita samanaikaisesti annettujen kortikosteroidien kanssa tai ilman niitä. Potilailla, jotka saavat atsoleita ilman kortikosteroideja, lisämunuaisten vajaatoiminta liittyy steroidogeneesin suoraan estymiseen atsolien vaikutuksesta. Kortikosteroideja käyttävillä potilailla kortikosteroidien metabolian estyminen vorikonatsoliin liittyvän CYP3A4:n estymisen vaikutuksesta voi johtaa kortikosteroidien liialliseen määrään ja lisämunuaisten vajaatoimintaan (ks. kohta 4.5). Cushingin oireyhtymää, josta voi seurata lisämunuaisten vajaatoiminta, on myös raportoitu potilailla, jotka saavat vorikonatsolia samanaikaisesti annettujen kortikosteroidien kanssa.

Pitkäaikaishoitoa vorikonatsolilla ja kortikosteroideilla (mukaan lukien inhaloitavat kortikosteroidit, esim. budesonidi ja nenään annettavat kortikosteroidit) saavia potilaita pitää seurata lisämunuaiskuoren toimintahäiriöiden havaitsemiseksi sekä hoidon aikana että vorikonatsolin käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5). Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille tulee Cushingin oireyhtymän tai lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkejä ja oireita.

Pitkäkestoinen hoito

Yli 180 vuorokauden (6 kuukauden) altistus (hoidossa tai profylaksiassa) edellyttää hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia ja lääkärin on siksi harkittava tarvetta rajoittaa altistumista Voriconazole Fresenius Kabi-valmisteelle (ks. kohta 4.2 ja 5.1).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoomaa *in situ* eli Bowenin tautia) on raportoitu pitkäaikaisen Voriconazole Fresenius Kabi-hoidon yhteydessä.

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

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset

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

Munuaishaittavaikutukset

Vorikonatsolihoitossa olevilla vakavasti sairailta potilailla on todettu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. On todennäköistä, että vorikonatsolilla hoidetut potilaat saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita ja että heillä on samanaikaisia tiloja, jotka saattavat heikentää munuaistoimintaa (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toiminnan seuraaminen

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

Haiman toiminnan seuraaminen

Potilaita, etenkin lapsia, joilla on akuutin haimatulehduksen riskitekijöitä (esim. äskettäin kemoterapia, hematopoieettisten kantasolujen siirto), on seurattava tarkoin Voriconazole Fresenius Kabi- hoidon aikana. Tällaisessa kliinisessä tilanteessa voidaan harkita seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuksien seurantaa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu (ks. myös kohdat 4.8 ja 5.1). Vorikonatsoli on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaille lapsipotilaille. Kohonneita maksaentsyymiarvoja havaittiin esiintyvän useammin lapsipotilailla (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa on seurattava sekä lapsilla että aikuisilla. Suun kautta annetun vorikonatsolin biologinen hyötyosuus saattaa kuitenkin olla rajoittunut 2–<12-vuotiailla lapsipotilailla, joilla on imeytymishäiriö ja ikäisekseen erittäin alhainen ruumiinpaino. Tällöin suositellaan vorikonatsolin antoa laskimoon.

- Vakavat ihohaittavaikutukset (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoma)
Fototoksisten reaktioiden frekvenssi on korkeampi lapsipotilailla. Koska ihon levyepiteelikarsinoman kehittymistä on raportoitu, tiukat toimenpiteet valolta suojaamiseksi ovat perusteltuja tässä potilasryhmässä. Lapsilla, jotka saavat valon aiheuttamia vaurioita kuten pigmenttiläiskä tai pisamia, auringon välttämistä ja dermatologista seurantaa suositellaan myös hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Profylaksia

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

Fenytoiini (CYP2C9-substraatti ja voimakas CYP450-induktori)

Fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seurantaa suositellaan, kun fenytoiinia annetaan yhtä aikaa vorikonatsolin kanssa. Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia (ks. kohta 4.5).

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

Kun vorikonatsolia annetaan yhdessä efavirensin kanssa, vorikonatsoliannos on suurennettava 400 mg:aan 12 tunnin välein ja efavirensiannos on pienennettävä 300 mg:aan 24 tunnin välein (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Glasdegibi (CYP3A4-substraatti)

Vorikonatsolin samanaikaisen käytön odotetaan lisäävän plasman glasdegibipitoisuuksia ja lisäävän QTc-ajan pitenemisen riskiä (ks. kohta 4.5). Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan säännöllistä EKG-seurantaa.

Tyrosiinikinaasin estäjät (CYP3A4-substraatti)

Vorikonatsolin samanaikaisen käytön niiden tyrosiinikinaasin estäjien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä, odotetaan lisäävän plasman tyrosiinikinaasin estäjän pitoisuuksia ja

haittavaikutusten riskiä. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan tyrosiinkinaasin estäjän annoksen pienentämistä ja tarkkaa kliinistä seuranta (ks. kohta 4.5).

Rifabutiini (voimakas CYP450-induktori)

Täydellisen veren kuvan ja rifabutiinin aiheuttamien haittavaikutusten (esimerkiksi uveiitti) tarkkaa seuranta suositellaan, kun rifabutiinia annetaan samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa. Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia (ks. kohta 4.5).

Ritonaviiri (voimakas CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti)

Vorikonatsolin ja pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaista antoa on vältettävä, jollei hyöty-riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä potilaalle (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Everolimuusi (CYP3A4-substraatti, P-glykoproteiinin substraatti)

Vorikonatsolin ja everolimuusin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta. Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa, jotta tällaisen tilanteen varalle voitaisiin antaa annossuosituksia (ks. kohta 4.5).

Metadoni (CYP3A4-substraatti)

Metadonipitoisuudet suurenevat samanaikaisen vorikonatsolin annon jälkeen. Siksi samanaikaisesti metadonia ja vorikonatsolia saavaa potilasta tulisi seurata tiiviisti metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-ajan pitenemisen, varalta. Metadoniannosta on ehkä pienennettävä (ks. kohta 4.5).

Lyhytvaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatit)

Alfentaniilin, fentanyylin sekä muiden lyhytvaikutteisten, rakenteeltaan alfentaniilin kaltaisten ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. sufentaniilin) annoksen pienentämistä on harkittava samanaikaisessa annossa vorikonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5). Koska alfentaniilin puoliintumisaika 4-kertaistuu samanaikaisessa annossa vorikonatsolin kanssa, ja koska riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa vorikonatsolin ja fentanyylin samanaikainen käyttö suurensi fentanyylin keskimääräistä AUC_{0-∞}-arvoa, potilaan tiivis seuranta opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta (mukaan lukien hengitystoiminnan pitempi seuranta) on ehkä tarpeen.

Pitkävaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatti)

Oksikodonin ja muiden CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien pitkävaikutteisten opiaattien (esim. hydrokodonin) annoksen pienentämistä on harkittava, kun niitä annetaan samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa. Potilaan tiivis seuranta opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Flukonatsoli (CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä)

Suun kautta annettavan vorikonatsolin ja suun kautta annettavan flukonatsolin samanaikainen anto suurensi vorikonatsolin C_{max}- ja AUC_τ-arvoja merkittävästi terveillä koehenkilöillä. Vorikonatsolin ja flukonatsolin pienempää annosta ja/tai annostiheyttä, jotka poistaisivat tämän vaikutuksen, ei ole selvitetty. Jos vorikonatsolia käytetään peräkkäin flukonatsolin jälkeen, vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 69 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 3,45 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Syklodekstriinit

Tämä lääkevalmiste sisältää 2660 mg syklodekstriiniä per injektiopullo.

Syklodekstriini voi kumuloitua potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vorikonatsoli metaboloituu sytokromi-P450-isoentsyymien CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 vaikutuksesta ja estää näiden aktiivisuutta. Näiden isoentsyymien estäjät voivat suurentaa ja induktorit vastaavasti pienentää vorikonatsolin pitoisuutta plasmassa. Vorikonatsoli voi suurentaa näiden CYP450-isoentsyymien vaikutuksesta ja etenkin CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien aineiden pitoisuuksia plasmassa, koska vorikonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä, vaikkakin AUC-arvon suureneminen riippuu substraatista (ks. taulukko alla).

Ellei toisin ole ilmoitettu, lääkeaineinteraktioita koskevat tutkimukset on tehty terveillä aikuisilla miespuolisilla koehenkilöillä vakaaseen tilaan saakka käyttäen toistuvaa suun kautta annettua vorikonatsoliannostusta 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Tulokset pätevät muihin ihmisryhmiin ja antotapoihin.

Varovaisuutta on noudatettava vorikonatsolin annossa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti tunnetusti QTc-aikaa pidentävää lääkitystä. Samanaikainen anto on vasta-aiheista tapauksissa, joissa vorikonatsoli voi myös suurentaa CYP3A4-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden (tetyt antihistamiinit, kinidiini, sisapridi, pimotsidi ja ivabradiini) pitoisuuksia plasmassa (ks. seuraava teksti ja kohta 4.3).

Taulukko yhteisvaikutuksista

Vorikonatsolin ja muiden lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset on listattu jäljempänä olevaan taulukkoon. Nuolen suunta pohjautuu kunkin farmakokineettisen parametrin osalta geometrisen keskiarvon 90 %:n luottamusväliin seuraavasti, kun parametri on luottamusvälialueen 80–125 % sisällä (\leftrightarrow), sen alle (\downarrow) tai sen yli (\uparrow). Huomautusmerkki (*) ilmaisee kaksisuuntaista interaktiota. AUC τ tarkoittaa pitoisuus-aikakäyrän alla olevaa pinta-alaa annostusvälillä, AUC t käyrän alla olevaa pinta-alaa nollapisteestä havaittavaan mittaustulokseen ja AUC $0-\infty$ käyrän alla oleva pinta-alaa nollapisteestä äärettömyyteen.

Yhteisvaikutukset on esitetty taulukossa seuraavassa järjestyksessä: vasta-aiheet, annostuksen muuttamista ja huolellista kliinistä ja/tai biologista seurantaa vaativat ja lopuksi ne, joilla ei ole farmakokineettistä merkitystä, mutta joilla saattaa olla kliinistä merkitystä tällä terapia-alueella.

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, terfenadiini ja ivabradiini [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, näiden lääkkeiden pitoisuuden nousu plasmassa voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammio-takykardiaan.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Karbamatsepiini ja pitkävaikutteiset barbituraatit (esim. fenobarbitaali, mefobarbitaali) [voimakkaita CYP450-induktoreja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että karbamatsepiini ja pitkävaikutteiset barbituraatit pienentävät vorikonatsolin pitoisuutta plasmassa merkittävästi.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Efavirensi (ei-nukleosidirakenteinen käänteis-		

<p>kopioijaentsyymien estäjä) [CYP450-induktori, CYP3A4- estäjä ja -substraatti]</p> <p>Efavirensi 400 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 200 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*</p> <p>Efavirensi 300 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*</p>	<p>Efavirensi C_{max} ↑ 38 % Efavirensi AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonatsoli C_{max} ↓ 61 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 77 %</p> <p>Verrattuna efavirensiin 600 mg kerran vuorokaudessa Efavirensi C_{max} ↔ Efavirensi AUC_{τ} ↑ 17 %</p> <p>Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 23 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 7 %</p>	<p>Vorikonatsolin tavanomaiset annokset efavirensin (vähintään 400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3).</p> <p>Vorikonatsolia voi antaa samanaikaisesti efavirensin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannosta suurennetaan 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja efavirensin annosta pienennetään 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirensin alkuperäinen annos on palautettava (ks. kohta 4.2 ja 4.4).</p>
<p>Torajyväalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini) [CYP3A4-substraatteja]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa torajyväalkaloidien pitoisuutta plasmassa ja johtaa ergotismiin.</p>	<p>Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Flukloksasilliini [CYP450- induktori]</p>	<p>Vorikonatsolin pitoisuuden merkittävästä pienenemisestä plasmassa on tehty ilmoituksia.</p>	<p>Jos vorikonatsolin ja flukloksasilliinin samanaikaista antoa ei voida välttää, on seurattava vorikonatsolin tehon mahdollista häviämistä (esim. lääkeainepitoisuuden seurannan avulla); vorikonatsoliannoksen suurentaminen voi olla tarpeen.</p>
<p>Lurasidoni [CYP3A-substraatti]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi lurasidonin pitoisuutta plasmassa.</p>	<p>Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Naloksegoli [CYP3A4-substraatti]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi naloksegolin pitoisuutta plasmassa</p>	<p>Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Rifabutiini [voimakas CYP450-induktori]</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↓ 69 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 78 %</p> <p>Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa.</p>	<p>Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä ellei saatava hyöty ylitää riskiä. Vorikonatsolin laskimoon annettavaa ylläpitoannosta voidaan suurentaa määrään 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa</p>

<p>vorikonatsolin 350 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa) *</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa) *</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↓ 4 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 32 %</p> <p>Rifabutiini C_{max} ↑ 195 % Rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Vorikonatsoli C_{max} ↑ 104 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 87 %</p>	<p>tai suun kautta annettavaa ylläpitoannosta 200 mg:sta 350 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 4.2). Täydellisen verenkuvan ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveiitin) huolellista seurantaa suositellaan annettaessa rifabutiinia samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa.</p>
<p>Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) [<i>voimakas CYP450-induktori</i>]</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↓ 93 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 96 %</p>	<p>Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Ritonaviiri (proteaasimestäjä) [<i>voimakas CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti</i>]</p> <p>Suuri annos (400 mg kahdesti vuorokaudessa)</p> <p>Pieni annos (100 mg kahdesti vuorokaudessa) *</p>	<p>Ritonaviiri C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ↓ 66 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 82 %</p> <p>Ritonaviiri C_{max} ↓ 25 % Ritonaviiri AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonatsoli C_{max} ↓ 24 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 39 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja suurten ritonaviiriannosten (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Vorikonatsolin ja pienten ritonaviiriannosten (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaista antoa on vältettävä, jollei potilaan hyöty-riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.</p>
<p>Mäkikuisma [<i>CYP450 induktori, P-glykoproteiinin induktori</i>] 300 mg kolmesti vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg:n kerta-annoksen kanssa)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa, Vorikonatsoli $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %</p>	<p>Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Tolvaptaani [<i>CYP3A-substraatti</i>]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi tolvaptaanin pitoisuutta plasmassa.</p>	<p>Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Venetoklaksi [<i>CYP3A-substraatti</i>]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole kliinisesti tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi venetoklaksin pitoisuutta plasmassa.</p>	<p>Vorikonatsolin samanaikainen anto on vasta-aiheista venetoklaksihoitoa aloitettaessa ja venetoklaksin annostitusvaiheessa (ks. kohta 4.3). Venetoklaksin annosta on</p>

		<p>pienennettävä päivittäisen vakaan annostuksen aikana siten kuin venetoklaksin valmistetiedoissa ohjeistetaan; toksisuuden merkkejä suositellaan tarkkailemaan.</p>
<p>Flukonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa) [CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä]</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↑ 57 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonatsoli C_{max} Ei määritetty Flukonatsoli AUC_{τ} Ei määritetty</p>	<p>Pienempää annosta ja/tai vorikonatsolin ja flukonatsolin annostiheyttä, jotka poistaisivat tämän vaikutuksen, ei ole selvitetty. Jos vorikonatsolia käytetään peräkkäin flukonatsolin jälkeen, vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seuranta suositellaan.</p>
<p>Fenytoiini [CYP2C9-substraatti ja voimakas CYP450-induktori]</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa) *</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↓ 49 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 69 %</p> <p>Fenytoiini C_{max} ↑ 67 % Fenytoiini AUC_{τ} ↑ 81 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Vorikonatsoli C_{max} ↑ 34 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 39 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia. Plasman fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan.</p> <p>Fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin laskimoon annettava ylläpitoannos suurennetaan määrään 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai suun kautta annettava ylläpitoannos 200 mg:sta 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 4.2).</p>
<p>Letermoviiri [CYP2C9- ja CYP2C19-induktori]</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↓ 39 % Vorikonatsoli AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonatsoli C_{12} ↓ 51 %</p>	<p>Jos vorikonatsolin ja letermoviirin samanaikaista antoa ei voida välttää, seuraa potilasta vorikonatsolin tehon häviämisen varalta.</p>
<p>Glasdegibi [CYP3A4- substraatti]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa plasman glasdegibipitoisuuksia ja lisää QTc-ajan pitenemisen riskiä</p>	<p>Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan säännöllistä EKG-seuranta (ks. kohta 4.4)</p>
<p>Tyrosiinikinaasin estäjät (esim. aksitinibi, bosutinibi, kabotsantinibi, seritinibi, kobimetinibi, dabrafenibi, dasatinibi, nilotinibi, sunitinibi, ibrutinibi, ribosiklibi) [CYP3A4-</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi lisätä CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien tyrosiinikinaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa.</p>	<p>Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan tyrosiinikinaasin estäjän annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4).</p>

substraatit]		
<p>Antikoagulantit</p> <p>Varfariini (30 mg:n kerta- annos annettuna saman-aikaisesti vorikonatsolin 300 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa) [CYP2C9-substraatti]</p> <p>Muut suun kautta annettavat kumariinit (esim. fenprokumoni ja asenokumaroli) [CYP2C9- ja CYP3A4- substraatteja]</p>	<p>Protrombiiniaika piteni enintään noin kaksinkertaiseksi.</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa kumariinien pitoisuuksia plasmassa ja pidentää siten protrombiiniaikaa.</p>	<p>Protrombiiniajan tai muiden sopivien veren hyytymistä mittaavien testien tarkkaa seuranta suositellaan, ja antikoagulanttien annosta on muutettava näiden tulosten mukaisesti.</p>
<p>Ivakaftori [CYP3A4-substraatti]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa ivakaftorin pitoisuuksia plasmassa ja siten lisää haittavaikutusten riskiä.</p>	<p>Ivakaftoriannoksen pienentämistä suositellaan.</p>
<p>Bentsodiatsepiinit [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Midatsolaami (0,05 mg/kg kerta-annos laskimoon)</p> <p>Midatsolaami (7,5 mg kerta-annos suun kautta)</p> <p>Muut bentsodiatsepiinit (esim. triatsolaami, alpratsolaami)</p>	<p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa midatsolaamin AUC_{0-∞} ↑ 3,7-kertaisesti</p> <p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa midatsolaamin C_{max} ↑ 3,8-kertaisesti midatsolaami AUC_{0-∞} ↑ 10,3-kertaisesti</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa ja johtaa sedatiivisen vaikutuksen pidentymiseen.</p>	<p>Bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä on harkittava</p>
<p>Immuunivastetta vähentävät lääkkeet [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Sirolimuusi (2 mg:n kerta-annos)</p> <p>Everolimuusi [myös P-gP-substraatti]</p> <p>Siklosporiini (voimiltaan vakailla</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Sirolimuusi C_{max} ↑6,6-kertainen Sirolimuusi AUC_{0-∞} ↑ 11-kertainen</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta plasmassa.</p>	<p>Vorikonatsolin ja sirolimuusin samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Vorikonatsolin ja everolimuusin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).</p>

<p>munuaissiirto-potilailla, jotka saavat jatkuvaa siklosporiinihoitoa)</p> <p>Takrolimuusi (0,1 mg/kg, kerta-annos)</p>	<p>Siklosporiini C_{max} ↑ 13 % Siklosporiini AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimuusi C_{max} ↑ 117 % Takrolimuusi AUC_{τ} ↑ 221 %</p>	<p>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia jo käyttävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää siklosporiiniannos puoleen entisestä ja seurata siklosporiinipitoisuutta tarkkaan. Siklosporiini-pitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on siklosporiini-pitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</u></p> <p>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan takrolimuusia jo käyttävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää takrolimuusiannos kolmannekseen alkuperäisannoksesta ja seurata takrolimuusipitoisuutta tarkasti. Takrolimuusipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on takrolimuusipitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</u></p>
<p>Pitkävaikutteiset opiaatit [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Oksikodoni (10 mg:n kerta-annos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Oksikodoni C_{max} ↑ 1,7-kertainen Oksikodoni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-kertainen</p>	<p>Oksikodonin ja muiden pitkävaikutteisten CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. hydrokodonin) annoksen pienentämistä on harkittava. Potilaan tiivis seuranta opiaattien käyttöön liittyvien haittavaikutusten varalta voi olla tarpeen.</p>
<p>Metadoni (32–100 mg kerran vuorokaudessa) [CYP3A4-substraatti]</p>	<p>R-metadoni (aktiivinen) C_{max} ↑ 31 % R-metadoni (aktiivinen) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadoni C_{max} ↑ 65 % S-metadoni AUC_{τ} ↑ 103 %</p>	<p>Potilaan tiivistä seuranta metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-ajan pitenemisen, varalta suositellaan. Metadoniannosta voi olla tarpeen pienentää.</p>
<p>Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID:t) [CYP2C9-substraatteja]</p> <p>Ibuprofeeni (400 mg:n kerta-annos) Diklofenaakki (50 mg:n kerta-annos)</p>	<p>S-ibuprofeeni C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenaakki C_{max} ↑ 114 % Diklofenaakki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %</p>	<p>Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä suositellaan tiivistä seuranta haittavaikutusten ja toksisuuden suhteen. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden annostusta voi olla tarpeen pienentää.</p>

Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) *[CYP2C19-estäjä, CYP2C19- ja CYP3A4-substraatti]	Omepratsoli C _{max} ↑ 116 % Omepratsoli AUC _τ ↑ 280 % Vorikonatsoli C _{max} ↑ 15 % Vorikonatsoli AUC _τ ↑ 41 % Vorikonatsoli saattaa estää myös muiden CYP2C19-substraatteihin kuuluvien protonipumpun estäjien metaboliaa, ja näiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta.	Vorikonatsoliannostuksen muuttamista ei suositella. Kun vorikonatsolin anto aloitetaan potilaille, jotka saavat jo vähintään 40 mg omepratsolia, omepratsoliannoksen puolittamista suositellaan.
Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet *[CYP3A4-substraatti, CYP2C19-estäjä] Noretisteroni/etinyyliestradioli (1 mg/0,035 mg kerran vuorokaudessa)	Etinyyliestradioli C _{max} ↑ 36 % Etinyyliestradioli AUC _τ ↑ 61% Noretisteroni C _{max} ↑ 15 % Noretisteroni AUC _τ ↑ 53 % Vorikonatsoli C _{max} ↑ 14 % Vorikonatsoli AUC _τ ↑ 46 %	Suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia suositellaan seurattavan vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten lisäksi.
Lyhytvaikutteiset opiaatit [CYP3A4-substraatteja] Alfentaniili (20 mikrog/kg, kerta-annos samanaikaisesti naloksonin kanssa) Fentanyyli (5 mikrog/kg, kerta-annos).	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa, Alfentaniili AUC _{0-∞} ↑ 6-kertainen. Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa, Fentanyyli AUC _{0-∞} ↑ 1,34-kertainen.	Alfentaniilin, fentanyylin ja muiden lyhytvaikutteisten, rakenteeltaan alfentaniilin kaltaisten, ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. sufentaniilin) annoksen pienentämistä on harkittava. Potilaan pidempää ja tiiviimpää seurantaa hengityslaman ja muiden opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta suositellaan.
Statiinit (esim. lovastatiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien statiinien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa rabdomyolyyysiin.	Jos vorikonatsolin ja CYP3A4:n metaboloimien statiinien samanaikaista antoa ei voida välttää, statiiniannoksen pienentämistä on harkittava.
Sulfonyyliureat (esim. tolbutamidi, glipitsidi ja glyburidi) [CYP2C9-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa sulfonyyliureoiden pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa hypoglykemiaa.	Veren glukoosipitoisuuden tarkkaa seurantaa suositellaan. Sulfonyyliureoiden annoksen pienentämistä on harkittava.
Vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta.	Vinka-alkaloidien annoksen pienentämistä on harkittava.
Muut HIV-proteasainestäjät (esim. sakinaviiri, amprenaviiri ja nelfinaviiri) *[CYP3A4-substraatteja ja -estäjiä]	Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että vorikonatsoli voi estää HIV-proteasainestäjien metaboliaa ja HIV-proteasainestäjät voivat myös estää vorikonatsolin metaboliaa.	Potilasta on seurattava tarkasti minkä tahansa ilmenevän lääketoksisuuden ja/tai tehon menetyksen varalta, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Muut ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI:t) (esim. delavirdiini, nevirapiini) * [CYP3A4-substraatteja, -estäjiä tai CYP450-induktoreja]	Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että NNRTI-lääkkeet voivat estää vorikonatsolin metaboliaa ja vorikonatsoli voi estää NNRTI-lääkkeiden metaboliaa. Löydökset efavirentsin vaikutuksesta vorikonatsoliin viittaavat siihen, että NNRTI-lääkkeet voivat indusoida vorikonatsolin metaboliaa.	Potilasta on seurattava tarkasti minkä tahansa ilmenevän lääketoksisuuden ja/tai tehon menetyksen varalta, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Tretinoiini [CYP3A4-substraatti]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi lisätä tretinoiinipitoisuuksia ja lisätä haittavaikutusten riskiä (pseudotumor cerebri, hyperkalsemia).	Tretinoiinin annoksen muuttamista suositellaan vorikonatsolihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen.
Simetidiini (400 mg kahdesti vuorokaudessa) [epäspesifinen CYP450-estäjä, suurentaa mahalaukun pH:ta]	Vorikonatsoli C_{max} ↑18 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑23 %	Ei annoksen muuttamista
Digoksiini (0,25 mg kerran vuorokaudessa) [P-glykoproteiinin substraatti]	Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Indinaviiri (800 mg kolmesti vuorokaudessa) [CYP3A4-estäjä ja -substraatti]	Indinaviiri C_{max} ↔ Indinaviiri AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ↔ Vorikonatsoli AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Makrolidiantibiootit Erytromysiini (1 g kahdesti vuorokaudessa) [CYP3A4-estäjä] Atsitromysiini (500 mg kerran vuorokaudessa)	Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsolin vaikutusta erytromysiiniin tai atsitromysiiniin ei tunneta.	Ei annoksen muuttamista
Mykofenolihappo (1 g:n kerta-annos) [UDP-glukuronyyli-transferaasisubstraatti]	Mykofenolihappo C_{max} ↔ Mykofenolihappo AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Kortikosteroidit Prednisoloni (60 mg:n kerta-annos) [CYP3A4-substraatti]	Prednisoloni C_{max} ↑ 11 % Prednisoloni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ei annoksen muuttamista Pitkäaikaishoitoa vorikonatsolilla ja kortikosteroideilla (mukaan lukien inhaloitavat kortikosteroidit, esim. budesonidi ja nenään annettavat kortikosteroidit) saavia potilaita pitää seurata tarkoin lisämunuaiskuoren

		toimintahäiriöiden havaitsemiseksi sekä hoidon aikana että vorikonatsolin käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
Ranitidiini (150 mg kahdesti vuorokaudessa) [<i>suurentaa mahalaukun pH:ta</i>]	Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vorikonatsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavana riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymiseen liittyvää toksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia haittoja ei tunneta.

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee aina käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vorikonatsolilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Se saattaa aiheuttaa ohimeneviä ja korjaantuvia näköhäiriöitä, kuten näön sumentumista, näköaistimuksen muuttumista/voimistumista ja/tai valonarkuutta. Kun näitä oireita esiintyy, potilaiden on vältettävä mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajoa ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Vorikonatsolin turvallisuusprofiili aikuisilla perustuu integroituun turvallisuustietokantaan, joka kattaa yli 2 000 koehenkilöä (mukaan lukien 1 603 aikuispotilasta hoitotutkimuksissa ja 270 aikuista profylaksia-tutkimuksissa). Tietokanta edustaa heterogeenista populaatiota, ja siihen kuuluu potilaita, joilla on jokin pahanlaatuinen verisairaus; HIV-potilaita, joilla on ruokatorven kandidiaasi tai hoitoon huonosti reagoiva sieni-infektio; kandidemiaa tai aspergilloosia sairastavia ei-neutropeenisiä potilaita sekä terveitä vapaaehtoisia.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat näön heikkeneminen, kuume, ihottuma, oksentelu, pahoinvointi, ripuli, päänsärky, ääreisturvotus, epänormaali maksan toimintakoe, hengitysvaikeudet ja vatsakipu.

Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Kliinisesti merkittäviä eroja ei todettu, kun turvallisuustietoja analysoitiin iän, rodun ja sukupuolen perusteella.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Koska suurin osa tutkimuksista oli tyypiltään avoimia, seuraavassa taulukossa on esitetty elinryhmittäin kaikista syistä johtuneet haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet 1 873 aikuisella yhdistetyissä hoitotutkimuksissa (1 603) ja profylaksiatutkimuksissa (270).

Esiintymistiheydet on ilmoitettu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Vorikonatsolia saaneilla koehenkilöillä raportoidut haittavaikutukset:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000,$ $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		sinuiitti	pseudomembraanoinen koliitti		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					levyepiteelikarsinooma (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinooma <i>in situ</i> eli Bowenin tauti)*
Veri ja imukudos		agranulosytoosi ¹ , pansytopenia, trombosytopenia ² , leukopenia, anemia	luuytimen vajaatoiminta, lymfadenopatia, eosinofilia	disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	anafylaksiaa muistuttava reaktio	
Umpieritys			lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta	kilpirauhasen liikatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ääreisturvotus	hypoglykemia, hypokalemia, hyponatremia			
Psyykkiset häiriöt		masennus, aistiharhat, ahdistuneisuus, unettomuus,			

		agitaatio, sekavuustila			
Hermosto	päänsärky	kouristukset, pyörtyminen, vapina, lisääntynyt lihask jänteys ³ , tuntoharhat, uneliaisuus, heitehuimaus	aivoedeema, enkefalopatia ⁴ , extrapyramidaaliset oireet ⁵ , perifeerinen neuropatia, ataksia, hypestesia, dysgeusia	hepaattinen enkefalopatia, Guillain–Barrén oireyhtymä, nystagmus	
Silmät	näön heikkene minen ⁶	verkkokalvo- verenvuoto	näköhermon häiriö ⁷ , papilledeema ⁸ , okulogyyrinen kriisi, kaksoiskuvat, kovakalvon- tulehdus, luomitulehdus	näköhermon surkastuminen, sarveiskalvon samentuminen	
Kuulo ja tasapainoelin			kuulon äkillinen heikkeneminen, huimaus, korvien soiminen		
Sydän		supraventriku- laariset rytmihäiriöt, takykardia, bradykardia	kammiovärinä, kammiolisä- lyönnit, kammiotaky- kardia, pidentynyt QT- aika EKG:ssä, supraventriku- laarinen takykardia	kääntyvien kärkien kammiotaky- kardia, täydellinen eteis- kammiokatkos, haarakatkos, nodaalirytmä	
Verisuonisto		matala verenpaine, laskimotulehdus	tromboflebiitti, lymfangiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	hengitys- vaikeudet ⁹	äkillinen hengitysvajausoire- yhtymä (ARDS), keuhkoedeema			
Ruoansulatus- elimistö	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvoin- ti	huulitulehdus, ruoansulatus- häiriöt, ummetus, gingiviitti	vatsakalvo- tulehdus, haimatulehdus, kielen turvotus, pohjukaissuoli- tulehdus, gastroenteriitti, kielitulehdus		
Maksa ja sappi	epä- normaali	keltaisuus, kolestaattinen	maksan vajaatoiminta,		

	maksan toimintakoe	keltaisuus, maksatulehdus ¹⁰	hepatomegalia, sappirakkotulehdus, sappikivitauti		
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma	eksfoliatiivinen dermatiitti, hiustenlähtö, makulopapulaarinen ihottuma, kutina, eryteema	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁸ , fototoksinen reaktio, purppura, nokkosihottuma, allerginen dermatiitti, papulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, ekseema	toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁸ , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) ⁸ , angioedeema, aktiivinen keratoosi*, pseudoporfyria, erythema multiforme, psoriaasi, toistopunoittuma	kutaaninen lupus erythematosus*, pisamat*, pigmenttiläiskät*
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu	niveltulehdus		luukalvon tulehdus*
Munuaiset ja virtsatiet		akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria	munuaistiehyiden kuolio, proteinuria, munuaistulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume	rintakipu, kasvojen turvotus ¹¹ , voimattomuus, vilunväristykset	infuusiokohdan reaktio, influenssan kaltaiset oireet		
Tutkimukset		suurentunut veren kreatiniiniarvo	suurentunut veren urea-arvo, suurentunut veren kolesteroliarvo		

*Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

¹ Sisältää kuumeisen neutropenian ja neutropenian.

² Sisältää immunologisen trombosytopenisen purppuran.

³ Sisältää niskan jäykkyyden ja tetanian.

⁴ Sisältää hypoksis-iskeemisen enkefalopatian ja metabolisen enkefalopatian.

⁵ Sisältää akatisian ja parkinsonismin.

⁶ Ks. kappale ”Näön heikkeneminen” kohdassa 4.8.

⁷ Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittynyttä näköhermon tulehdusta. Ks. kohta 4.4.

⁸ Ks. kohta 4.4.

⁹ Sisältää hengenahdistuksen ja räsitusahdistuksen.

¹⁰ Sisältää lääkeaineen aiheuttaman maksavaurion, toksisen maksatulehduksen, maksasoluvaurion ja maksatoksisuuden.

¹¹ Sisältää silmäkuoppaa ympäröivän turvotuksen, huulten turvotuksen ja suun turvotuksen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Näköhäiriöt

Vorikonatsolihoitoon liittyvä näön heikentyminen (mukaan lukien näön sumeneminen, valonarkuus, kloropsia, kromatopsia, värisokeus, syanopsia, silmän häiriö, valorenkaiden näkeminen, hämäräsokeus, oskillopsia, fotopsia, välkepälvä, näöntarkkuuden heikkeneminen, näköaistimuksen kirkkaus, näkökenttäpuutos, lasiaiskellujat ja ksantopsia) oli hyvin yleistä kliinisissä tutkimuksissa. Näön heikkeneminen oli ohimenevää ja täysin palautuvaa, suurin osa hävisi itsestään 60 minuutissa, eikä kliinisesti merkittäviä pitkäaikaisvaikutuksia näkökykyyn havaittu. Näyttöä vaikutusten heikkenemisestä oli saatu käytettäessä toistuvia vorikonatsoliannoksia. Näön heikkeneminen oli yleensä lievää, harvoin hoidon lopettamiseen johtavaa, eikä siihen myöskään liittynyt pitkäaikaisseuraamuksia. Näön heikkeneminen saattaa liittyä suurehkoihin plasmapitoisuuksiin ja/tai annoksiin.

Vaikutusmekanismia ei tunneta, vaikka vaikutuskohta on todennäköisesti verkkokalvossa. Kun vorikonatsolin vaikutusta verkkokalvon toimintaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla, vorikonatsoli aiheutti elektrotretinogrammin (ERG)-aallon amplitudin alentumista. ERG mittaa sähkövirtaa verkkokalvossa. ERG-muutokset eivät edenneet 29 päivän hoidon aikana ja palautuivat täysin vorikonatsolin lopettamisen jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittyneitä näkökykyyn liittyneitä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Ihoreaktiot

Ihoreaktiot olivat hyvin yleisiä vorikonatsolia käyttävillä potilailla kliinisissä tutkimuksissa, mutta näillä potilailla oli vakavia perussairauksia, ja he saivat samanaikaisesti myös monia muita lääkevalmisteita. Suurin osa ihottumista oli lieviä tai kohtalaisia. Potilailla on esiintynyt vorikonatsolihoitoon aikana vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (melko harvinainen), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (harvinainen), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) (harvinainen) ja erythema multiforme (harvinainen) (ks. kohta 4.4).

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

Ihon levyepiteelikarsinoomaa (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoomaa *in situ* eli Bowenin tautia) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäkestoista vorikonatsolihoitoa. Mekanismi ei ole selvillä (ks. kohta 4.4).

Maksan toimintakokeet

Vorikonatsolin yhdistetyissä hoito- ja profylaksiakäyttöä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa transaminaasien nousun ($> 3 \times$ normaaliarvon yläraja; tähän ei välttämättä sisällynyt haittatapahtumaa) kokonaisilmaantuvuus oli vorikonatsolia saaneilla aikuisilla koehenkilöillä 18,0 % (319/1 768) ja pediatriisilla koehenkilöillä 25,8 % (73/283). Maksan toimintakoeepoikkeavuudet saattavat liittyä suurehkoihin plasmapitoisuuksiin ja/tai annoksiin. Suurin osa näistä poikkeavuuksista hävisi joko hoidon aikana annosta muuttamatta tai annoksen muuttamisen jälkeen, joskus vasta hoidon lopettamisen jälkeen.

Vorikonatsoliin on liittynyt vakavaa maksatoksisuutta potilailla, joilla on ollut jokin muu vakava perussairaus. Tällöin on esiintynyt keltaisuutta ja maksatulehdusta sekä kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Infusointiin liittyvät reaktiot

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

Profylaksia

Avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin vorikonatsolia ja itrakonatsolia primaarisena profylaksina aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla, joilla ei ollut osoitettua tai todennäköistä invasiivista sieni-infektiota (IFI), pysyvä vorikonatsolihoito lopettaminen haittavaikutusten vuoksi raportoitiin 39,3 %:lla tutkittavista verrattuna 39,6 %:iin tutkittavista itrakonatsoliryhmässä. Hoidosta aiheutuneet maksahaittavaikutukset johtivat tutkimuslääkkeen pysyvään lopettamiseen 50 vorikonatsolilla hoidetulla tutkittavalla (21,4 %) ja 18 itrakonatsolilla hoidetulla tutkittavalla (7,1 %).

Pediatriset potilaat

Vorikonatsolin turvallisuutta on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa 288 lapsipotilaalla, joista 169 oli 2-<12-vuotiaita ja 119 oli 12-<18 vuotiaita. Potilaat hoidettiin vorikonatsolilla profylaktisesti (n=183) ja hoitokäytössä (n=105). Vorikonatsolin turvallisuutta on tutkittu lisäksi myös 158:lla iältään 2-<12-vuotiaalla lapsipotilaalla erityislupakäytössä (compassionate use-ohjelma). Kaikkiaan vorikonatsolin turvallisuusprofiili oli lapsipotilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumana raportoitua maksaentsyymiarvojen suurenemista havaittiin kuitenkin useammin lapsipotilailla kuin aikuisilla (transaminaasien nousu lapsilla 14,2 % ja aikuisilla 5,3 %). Markkinoille tulon jälkeen on kertynyt aineistoa, jonka mukaan lapsilla ihoreaktioita (erityisesti eryteemaa) saattaa esiintyä useammin kuin aikuisilla. Vorikonatsolihoitoa erityisluvalla saaneilla 22:lla alle 2-vuotiaalla potilaalla ilmoitettiin seuraavat haittavaikutukset (joiden yhteyttä vorikonatsoliin ei voida poissulkea): ihon valoherkkyysoireet (1), sydämen rytmihäiriö (1), haimatulehdus (1), veren bilirubiiniarvon suureneminen (1), maksaentsyymiarvojen suureneminen (1), ihottuma (1) ja papilledeema (1). Valmisteen markkinoilletulon jälkeen lapsipotilailla on ilmoitettu haimatulehduksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni kolme tahatonta yliannostustapausta. Ne tapahtuivat lapsipotilaille, jotka saivat laskimoon suositusannokseen nähden jopa viisinkertaisen annoksen vorikonatsolia. Ainoana haittavaikutuksena ilmoitettiin silmien valonarkuutta, joka kesti 10 minuuttia.

Vorikonatsolille ei tunneta vastalääkettä.

Vorikonatsolin puhdistuma hemodialyysissä on 121 ml/min. Laskimonsisäinen vehikkeli, hydroksipropylibetadeksi, voidaan hemodialysoida, jolloin puhdistuma on $37,5 \pm 24$ ml/min. Yliannostustapauksessa hemodialyysi voi edistää vorikonatsolin ja hydroksipropylibetadeksin poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset, ATC-koodi: J02A C03.

Vaikutusmekanismi

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

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

Kymmenessä hoitotutkimuksessa yksittäisten koehenkilöiden keskimääräisten plasmapitoisuuksien mediaani oli 2425 ng/ml (kvartiilivälin pituus (IQR) oli 1193–4380 ng/ml) ja maksimiplasmapitoisuuden mediaani 3742 ng/ml (kvartiilivälin pituus oli 2027–6302 ng/ml). Näissä tutkimuksissa plasman keski-, maksimi- tai minimivorikonatsolipitoisuuden ja tehon välille ei löydetty positiivista korrelaatiota, eikä tätä suhdetta ole tutkittu profylaksiatutkimuksissa.

Kliinisten tutkimustietojen farmakokineettis-farmakodynaamisessa analyysissä havaittiin positiivinen yhteys plasman vorikonatsolipitoisuuden ja maksan toimintakoe poikkeavuuksien sekä näköhäiriöiden välillä. Annoksen muuttamista ei ole tutkittu profylaksiatutkimuksissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vorikonatsolilla on laajakirjoinen antifungaalinen *in vitro* -vaikutus *Candida*-lajeja vastaan (mukaan lukien flukonatsolille resistentti *C. krusei* ja *C. glabrata* ja *C. albicansin* resistentit kannat) ja fungisidinen vaikutus kaikkia testattuja *Aspergillus*-lajeja vastaan. Lisäksi vorikonatsolilla on fungisidinen *in vitro* -vaikutus niitä sienipatogeenia vastaan, jotka eivät ole kovin herkkiä olemassa oleville sienilääkkeille. Näitä ovat esim. *Scedosporium* tai *Fusarium*.

Kliininen teho (määritelty täydellisenä tai osittaisena vasteena) on osoitettu seuraavia patogeenia vastaan: *Aspergillus* spp., myös *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., myös *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ja *C. tropicalis* ja osittain *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* ja *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., myös *S. apiospermum*, *S. prolificans* sekä *Fusarium* spp.

Yksittäistapauksissa on hoidettu myös seuraavia sieni-infektioita (usein joko osittainen tai täydellinen vaste): *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. mukaan lukien *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ja *Trichosporon* spp., myös *T. beigelii* -infektioit.

In vitro -aktiivisuutta kliinisiä isolaatteja vastaan on havaittu seuraavien patogeenien osalta: *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. ja *Histoplasma capsulatum*. Useimpien kantojen kasvun estoon tarvittava vorikonatsolipitoisuus on ollut 0,05–2 mikrog/ml.

In vitro -aktiivisuutta seuraavia patogeenia vastaan on osoitettu esiintyneen, mutta kliininen merkitys on epäselvä: *Curvularia* spp. ja *Sporothrix* spp.

Raja-arvot

Ennen hoitoa on otettava näytteet sieniviljelyä ja muita asiaankuuluvia laboratoriotutkimuksia varten (serologia, histopatologia), jotta taudinaiheuttaja voidaan eristää ja tunnistaa. Hoito voidaan aloittaa ennen kuin viljelyjen ja muiden laboratoriotutkimusten tulokset ovat tiedossa, mutta kun nämä tulokset ovat saatavilla, infektion hoitoa on muutettava tarpeen mukaan.

Ihmisillä infektioita useimmiten aiheuttavia lajeja ovat muun muassa *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ja *C. krusei*, joilla kaikilla vorikonatsolin pienimmät kasvua estävät pitoisuudet (MIC-arvot) ovat yleensä alle 1 mg/l.

Vorikonatsolin aktiviteetti *Candida*-lajeja vastaan *in vitro* ei kuitenkaan ole yhdenmukainen. Erityisesti *C. glabrata* -lajilla flukonatsoliresistenttien isolaattien vorikonatsolin MIC-arvot ovat suhteellisesti suuremmat kuin flukonatsoliherkkien isolaattien MIC-arvot. Siksi *Candidat* pitää kaikin keinoin pyrkiä määrittelemään lajitasolla. Jos antifungaaliset herkkyystestit ovat käytettävissä, saadut MIC-tulokset voidaan tulkita käyttämällä European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -komitean (EUCAST) määrittelemiä raja-arvoja.

EUCASTin raja-arvot

Sienilääke	MIC-raja-arvot (mg/l)			I-luokkaa koskevat kommentit
	≤ S (herkkä, standardiannostus)	> R (resistentti)	ATU-alue	
Candida-lajit¹				4 mg/kg i.v. kaksi kertaa päivässä
<i>Candida albicans</i> ²	0,06	0,25	-	
<i>Candida dubliensis</i> ²	0,06	0,25	-	
<i>Candida tropicalis</i> ²	0,125	0,125	-	
<i>Candida parapsilosis</i> ²	0,125	0,125	-	
<i>Candida glabrata</i>	riittämätön näyttö		-	
<i>Candida krusei</i>	riittämätön näyttö		-	
<i>Candida guilliermondii</i> ³	riittämätön näyttö		-	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	riittämätön näyttö		-	
<i>Candidan ei-lajikohtaiset raja-arvot</i> ⁴	riittämätön näyttö		-	
Aspergillus-lajit⁵				-
<i>A. flavus</i> ⁶	riittämätön näyttö		-	
<i>A. fumigatus</i>	1	1	2 ⁷	
<i>A. nidulans</i>	1	1	2 ⁷	
<i>A. niger</i> ⁶	riittämätön näyttö		-	
<i>A. terreus</i> ⁶	riittämätön näyttö		-	
<i>Ei-lajikohtaiset raja-arvot</i> ⁸	riittämätön näyttö		-	

¹ *Candidan* osalta otetaan käyttöön I-luokka sen vahvistamiseksi, että laskimoon (i.v.) annostelulla saatava suurempi altistus on riittävä (mahdollisesti varmistetaan terapeuttisella lääkehoitolla). Infektioiden vasteesta vorikonatsoliin ei ole riittävästi tietoa, kun infektion aiheuttaja on *Candida*-isolaatti, jonka MIC-raja-arvo on suurempi.

² Kannat, joiden MIC-arvot ovat herkän, standardiannostus (S) / herkän, iso annostus (I) raja-arvoa

suuremmat, ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Kaikkien tällaisten isolaattien tunnistustestit ja antimikrobiaaliset herkkyysmääritykset on toistettava ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti toimitetaan viitelaboratorioon. Ne on raportoitava resistenteiksi, kunnes saadaan näyttöä kliinisestä vasteesta sellaisiin vahvistettuihin isolaatteihin, joiden MIC-arvo on tämänhetkistä resistenssin raja-arvoa suurempi. 76 %:ssa jäljempänä lueteltujen lajien aiheuttamista infektioista saatiin kliininen vaste, kun MIC-arvot olivat enintään epidemiologisten raja-arvojen suuruiset. Näin ollen villityypin *C. albicans*-, *C. dubliniensis*-, *C. parapsilosis*- ja *C. tropicalis* -populaatiot on katsottava herkiksi standardiannostukselle.

³ Näiden lajien epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) ovat yleensä suuremmat kuin *C. albicans* -lajin raja-arvo.

⁴ Ei-lajikohtaiset raja-arvot on määritetty pääasiassa farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella eivätkä ne ole riippuvaisia tiettyjen *Candida*-lajien MIC-jakautumasta. Niitä käytetään vain organismeille, joilla ei ole spesifisiä raja-arvoja.

⁵ Potilaiden sieni-infektioiden hoidossa suositellaan pienimpien atsolipitoisuuksien seuranta.

⁶ Näiden lajien epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) perustuvat yleensä laimennoksiin, jotka ovat kaksi kertaa vahvempia kuin *A. fumigatus* -lajilla.

⁷ Raportoidaan resistentiksi (R), mihin liittyy seuraava kommentti: Vorikonatsolia voidaan käyttää joissakin kliinisissä tilanteissa (ei-invasiiviset infektiot) edellyttäen, että riittävä altistus varmistetaan.

⁸ Ei-lajikohtaisia raja-arvoja ei ole määritetty.

Kliininen kokemus

Omnistuneeseen hoitotulokseen viitataan tässä kappaleessa joko täydellisellä tai osittaisella vasteella.

Aspergillus-infektiot – tehokkuus huonon ennusteen aspergilloosipotilailla

Vorikonatsoli vaikuttaa fungisidisesti *Aspergillus* spp.:hen *in vitro*. Vorikonatsolin tehoa ja vaikutusta kuolleisuuteen akuutin, invasiivisen aspergilloosin hoidossa tavalliseen amfoterisiini B:hen verrattuna tutkittiin avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa 277:ää immuunipuutteista potilasta hoidettiin 12 viikon ajan.

Vorikonatsoli annettiin laskimonsisäisenä kyllästysannoksena 6 mg/kg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan, jonka jälkeen ylläpitoannos oli 4 mg/kg 12 tunnin välein vähintään 7 vuorokauden ajan.

Tämän jälkeen oli mahdollista siirtyä suun kautta otettavaan hoitoon annoksella 200 mg 12 tunnin välein. Laskimonsisäisen vorikonatsolihoiton mediaanikesto oli 10 vuorokautta (vaihteluväli 2–85 vrk).

Laskimonsisäisen vorikonatsolihoiton jälkeen suun kautta otetun vorikonatsolihoiton mediaanikesto oli 76 vuorokautta (vaihteluväli 2–232 vrk).

53-prosentilla vorikonatsolilla hoidetuista potilaista oli nähtävissä tyydyttävä yleisvaste (täydellinen tai osittainen paraneminen kaikkien sairaudesta johtuviin oireisiin ja merkkeihin nähden ottaen huomioon radiologiset/bronkoskooppiset löydökset alkutilanteessa) verrattuna vertailuaineen 31 %:iin. 84 päivän eloonjäämistodennäköisyys oli vorikonatsolin suhteen tilastollisesti merkittävästi suurempi kuin vertailuaineen. Kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä etu todettiin vorikonatsolille sekä ajassa, jonka kuluessa tilanne johti kuolemaan että ajassa, jonka kuluessa tilanne johti hoidon keskeytykseen haittavaikutusten vuoksi.

Tämä tutkimus vahvisti tulokset aiemmasta, prospektiivisesti suunnitellusta tutkimuksesta, jossa saatiin hyvä hoitotulos potilailla, joilla oli huono ennuste mm. käänteishyljintäsairauden ja etenkin aivojen infektioiden (mortaliteetti yleensä melkein 100 %) takia.

Tutkimuksissa oli mukana serebraalista, sinus-, pulmonaalista ja disseminoitunutta aspergilloosia sairastavia potilaita, joille oli tehty luuydin- tai elinsiirto tai joilla oli leukemia, syöpä tai AIDS.

Kandidemia potilailla, joilla ei ole neutropeniaa

Avoim vertailututkimus osoitti vorikonatsolin tehon kandidemian ensisijaisena hoitomuotona verrattuna amfoterisiini B -hoitoon ja sen jälkeiseen flukonatsolihoitoon. Tutkimukseen osallistui 370 yli 12-vuotiasta potilasta, joilla oli todettu kandidemia mutta ei neutropeniaa. Näistä potilaista 248:aa hoidettiin vorikonatsolilla. Yhdeksällä vorikonatsolilla hoidetulla tutkimushenkilöllä ja viidellä amfoterisiini B:lla ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetulla tutkimushenkilöllä oli lisäksi mykologisesti vahvistettu syvä kudosisinfektio. Tutkimuksesta poissuljettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavat. Hoidon mediaanikesto oli molemmissa hoitoryhmissä 15 vuorokautta. Primaarisessa analyysissä tuloksellinen hoitovaste määriteltiin infektion kaikkien kliinisten merkkien ja oireiden häviämiseksi/lievittymiseksi ja Candidan häviämiseksi verestä ja infektoituneista syvistä kudoksista 12 viikkoa hoidon päätyttyä. Hoitovastetta arvioi tutkimuslääkevalmisteelle sokkoutettu tietojenseuranta-toimikunta (Data Review Committee). Hoito katsottiin epäonnistuneeksi, jos potilaita ei arvioitu 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Tässä analyysissä vaste oli tuloksellinen 41 prosentilla potilaista molemmissa hoitoryhmissä.

Sekundaarisessa analyysissä, jossa hyödynnettiin tietojenseuranta-toimikunnan tuoreinta arviointia (hoidon päätyttyä tai 2, 6 tai 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä), tuloksellinen vaste saavutettiin 65 prosentilla vorikonatsolipotilaista ja 71 prosentilla amfoterisiini B:lla ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetuista potilaista.

Seuraavassa taulukossa on esitetty tutkijan arvioinnit hoidon tuloksellisuudesta eri arviointiajankohtina.

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

Vakavat refraktoriset Candida-infektiot

Tutkimukseen osallistui 55 potilasta, joilla oli vakava, refraktorinen, systeeminen *Candida*-infektio (kandidemia, disseminoituneet ja muut invasiiviset kandidiaasit mukaan lukien), ja joille ensisijainen antifungaalinen hoito, erityisesti flukonatsolilla, oli osoittautunut tehottomaksi. Onnistunut hoitotulos saavutettiin 24 potilaalla (15 täydellistä ja 9 osittaista vastetta). Flukonatsoliresistenttien, muiden kuin *albicans*-lajien kohdalla saavutettiin onnistunut hoitotulos 3/3 *C. krusei* (täydellinen vaste) ja 6/8 *C. glabrata* (5 täydellistä ja 1 osittainen vaste) infektiosta. Rajoitetut herkkyystutkimustulokset tukevat tutkimustuloksia kliinisestä tehosta.

Scedosporium- ja Fusarium-infektiot

Vorikonatsoli todettiin tehokkaaksi seuraavia harvinaisia patogeenisiä sieniä vastaan:

Scedosporium spp.: - Vorikonatsoli tehosi 16/28 potilaalla (6 täydellistä, 10 osittaista vastetta), joilla oli *S. apiospermum*, ja 2/7 potilaalla (molemmilla osittaiset vasteet), joilla oli *S. prolificans*. Lisäksi todettiin hyvä vaste useamman organismin, mukaan lukien *Scedosporium* spp. aiheuttamissa infektioiden yhtenä kolmesta potilaasta.

Fusarium spp.: - Vorikonatsoli tehosi 7/17 potilaalla (3 täydellistä, 4 osittaista vastetta). Näistä seitsemästä potilaasta kolmella oli silmän, yhdellä sinuksen ja kolmella disseminoitunut infektio. Neljällä muulla potilaalla fusarioosi käsitti useita aiheuttajapatogeenisiä; kahdella heistä saatiin hyvä hoitotulos.

Aikaisemmat antimykoottihoidot eivät olleet tehonneet suurimmalle osalle potilaista, joiden yllä mainittuja harvinaisia infektiota hoidettiin vorikonatsolilla tai he eivät sietäneet aiempaa hoitoa.

Invasiivisten sieni-infektioiden (IFI) primaari profylaksia – teho hematopoiettisen kantasolujen siirteen (HSCT) saaneilla potilailla ilman aikaisempaa osoitettua tai todennäköistä IFI:ä

Vorikonatsolia verrattiin itrakonatsoliin primaarisena profylaksina avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopieettisen kantasolusirteen (HSCT) saajilla, joilla ei ollut osoitettua tai todennäköistä invasiivista sieni-infektiota (IFI). Onnistuminen määriteltiin kykenä jatkaa profylaksiaa tutkimuslääkkeellä 100 vuorokautta HSCT:n jälkeen (ilman >14 päivän keskeytystä) ja elossaololla ilman osoitettua tai todennäköistä IFI:ä 180 vuorokautta HSCT:n jälkeen. Modifioidun hoitoaikeen väestöryhmään (modified intent-to-treat, MITT) kuului 465 allogeenisen HSCT:n saanutta, joista 45 %:lla oli AML. Kaikista potilaista 58 % oli myeloablaatio-hoito-ohjelmissa. Profylaksia tutkimuslääkkeellä aloitettiin välittömästi HSCT:n jälkeen. 224 sai vorikonatsolia ja 241 itrakonatsolia. Tutkimuslääkeprofylaksian mediaaniaika oli 96 vuorokautta vorikonatsolilla ja 68 vuorokautta itrakonatsolilla MITT-ryhmässä.

Onnistumisprosentit ja muut sekundaariset pääteipisteet näkyvät alla olevassa taulukossa.

Tutkimuksen pääteipisteet	Vorikonatsoli n=224	Itrakonatsoli n=241	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)	p-arvo
Onnistuminen päivänä 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0.0002**
Onnistuminen päivänä 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0.0006**
Lopetti vähintään 100 päivän profylaksian jälkeen	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0.0015
Elossa päivänä 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0.9107
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n päivään 180 mennessä	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0.5390
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n päivään 100 mennessä	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0.4589
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n tutkimuslääkityksen aikana	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0.0813

* Tutkimuksen primaari pääteipiste

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

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

AML

Tutkimuksen pääteipisteet	Vorikonatsoli n=98	Itrakonatsoli n=109	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – Päivä180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Onnistuminen päivänä 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %) ***

*Tutkimuksen primaari pääteipiste

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

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

Myeloablatiiviset hoito-ohjelmat

Tutkimuksen pääteipisteet	Vorikonatsoli n=125	Itrakonatsoli n=143	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – Päivä 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Onnistuminen päivänä 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)**

*Tutkimuksen primaari pääteipiste

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

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

Sekundaarinen IFI-profylaksia – teho hematopoeettisen kantasolujen siirteen (HSCT) saaneilla potilailla, joilla on aikaisemmin osoitettu tai todennäköinen IFI

Vorikonatsolia verrattiin itrakonatsoliin sekundaarisena profylaksina avoimessa ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla, joilla oli aikaisempi osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-infektio (IFI). Primaari pääteipiste oli osoitetun tai todennäköisen IFI:n esiintymistiheys ensimmäisen vuoden aikana HSCT:n jälkeen. MITT-ryhmässä oli 40 potilasta, joilla oli aikaisempi IFI, joista 31 oli aspergilloosia, 5 kandidiaasia ja 4 muuta IFI:ä. Tutkimuslääkeprofylaksian mediaaniaika oli 95,5 vuorokautta MITT-ryhmässä.

Osoitettuja tai todennäköisiä IFI-tapauksia kehittyi 7,5 %:lle (3/40) potilaista ensimmäisen vuoden aikana HSCT:n jälkeen, näistä yksi oli kandidemia, yksi skedosporioosi (molemmat aikaisemman IFI:n relapseja) ja yksi tsygomyykoosi. Eloönjäämistodennäköisyys päivänä 180 oli 80,0 % (32/40) ja vuoden kuluttua 70,0 % (28/40).

Hoidon kesto

Kliinisissä tutkimuksissa 705 potilasta sai vorikonatsolihoitoa yli 12 viikkoa ja 164 yli 6 kuukautta.

Pediatriset potilaat

Kahdessa prospektiivisessä, avoimessa, ei-vertailevassa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa vorikonatsolihoitoa sai 53 lapsipotilasta (2–<18-vuotiaita). Yhteen tutkimukseen otettiin 31 potilasta, joilla oli mahdollinen, osoitettu tai todennäköinen invasiivinen aspergilloosi (IA). Näistä potilaista 14 potilaalla oli osoitettu tai todennäköinen IA, ja heidät sisällytettiin MITT-tehoanalyysiin. Toiseen tutkimukseen otettiin 22 potilasta, joilla oli invasiivinen kandidiaasi, mukaan lukien kandidemia (ICC) ja ruokatorven kandidiaasi (EC), joka edellytti joko ensisijaista hoitoa tai salvage-hoitoa. Näistä potilaista 17 sisällytettiin MITT-tehoanalyysiin. IA-potilailla yleinen vaste prosentti 6 viikon kohdalla oli kaikkiaan 64,3 % (9/14). Yleinen vaste prosentti oli 40 % (2/5) 2–<12-vuotiailla potilailla ja 77,8 % (7/9) 12–<18-vuotiailla potilailla. ICC-potilailla yleinen vaste prosentti oli hoidon päättyessä 85,7 % (6/7) ja EC-potilailla yleinen vaste prosentti oli hoidon päättyessä 70 % (7/10). Kaikkiaan vaste prosentti (ICC ja EC yhdistettynä) oli 88,9 % (8/9) 2–<12-vuotiailla ja 62,5 % (5/8) 12–<18-vuotiailla.

QTc-aikaa koskevat kliiniset tutkimukset

Plasebokontrolloidussa, satunnaistetussa ja vaihtovuoroisessa terveillä vapaaehtoisilla suoritettua kerta-annostutkimuksessa arvioitiin kolmen suun kautta annetun vorikonatsoliannoksen ja ketokonatsolin vaikutusta QTc-aikaan. QTc:n keskimääräinen pidentyminen plasebosovitetusta lähtötasosta oli 800, 1 200 ja 1 600 mg:n vorikonatsoliannosten jälkeen vastaavasti 5.1, 4.8 ja 8.2 ms, ja 7.0 ms 800 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc ei pidentynyt ≥ 60 millisekuntia lähtötasosta. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc ei ylittänyt potentiaalisesti kliinisesti merkittävää 500 millisekunnin kynnystä.

5.2 Farmakokineetiikka

Yleiset farmakokineettiset piirteet

Vorikonatsolin farmakokinetiikkaa on hahmoteltu terveillä henkilöillä, erityisryhmillä ja potilailla. Annettaessa suun kautta 200 mg tai 300 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan potilaalle, jotka ovat vaarassa saada aspergilloosin (lähinnä imukudoksen tai verta muodostavan kudoksen maligniteetin vuoksi), havaitut farmakokineettiset ominaisuudet eli nopea ja johdonmukainen imeytyminen, kumuloituminen ja ei-lineaarinen farmakokinetiikka olivat vastaavat kuin mitä terveillä koehenkilöillä oli havaittu.

Vorikonatsolin farmakokinetiikka ei ole lineaarista sen metabolian saturaation vuoksi. Annosta suurennettaessa pitoisuus suurenee suhteellisesti enemmän kuin annos. On arvioitu, että suun kautta otettavan annoksen suurentaminen 200 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 300 mg:an kahdesti vuorokaudessa suurentaisi altistuksen keskimäärin (AUC_{τ}) 2,5-kertaiseksi. Suun kautta otettavalla ylläpitoannoksella 200 mg (tai alle 40 kg painavilla potilailla ylläpitoannoksella 100 mg) saavutetaan vastaava vorikonatsolialtistus kuin laskimonsisäisellä annoksella 3 mg/kg. Suun kautta otettavalla ylläpitoannoksella 300 mg (tai alle 40 kg painavilla potilailla ylläpitoannoksella 150 mg) saavutetaan vastaava altistus kuin laskimonsisäisellä annoksella 4 mg/kg. Annettaessa suosituksen mukaisia kyllästysannoksia laskimoon tai suun kautta, vakaan tilan pitoisuuksia lähellä olevat pitoisuudet plasmassa saavutetaan ensimmäisten 24 tunnin kuluessa. Ilman kyllästysannosta kumuloitumista tapahtuu jatkuvan annon yhteydessä kahdesti vuorokaudessa annosteltaessa, ja vakaan tilan vorikonatsolipitoisuus saavutetaan suurimmalla osalla viimeistään kuudentena päivänä.

Hydroksipropyylibetadeksin pitkäaikaiskäytön turvallisuus rajoittuu 21 vuorokauteen (250 mg/kg/vrk).

Imeytyminen

Suun kautta annettu vorikonatsoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti, ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua antamisesta. Vorikonatsolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta annostelun jälkeen on arviolta 96 %. Kun vorikonatsolia annetaan toistuvina annoksina rasvaisten aterioiden yhteydessä, C_{max} pienenee 34 % ja AUC_{τ} 24 %. Mahan pH:n muutos ei vaikuta vorikonatsolin imeytymiseen.

Jakautuminen

Vorikonatsolin vakaan tilan jakautumistilavuus on arviolta 4,6 l/kg, mikä viittaa sen jakautuvan laajalti kudoksiin. Plasmaproteiineihin sitoutumisen arvioidaan olevan 58 %.

Kaikilta 8 potilaalta, jotka olivat saaneet erityisluvalla vorikonatsolia, löytyi likvorinäytteistä mitattavia vorikonatsolipitoisuuksia.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimuksissa todettiin, että vorikonatsoli metaboloituu maksan sytokromi P450 -isoentsyymien CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 kautta.

Yksilöiden välinen vaihtelu vorikonatsolin farmakokinetiikassa on huomattava.

In vivo -tutkimuksissa todettiin, että CYP2C19 osallistuu merkittävässä määrin vorikonatsolin metaboliaan. Tällä entsyymillä esiintyy geneettistä polymorfismia. Esimerkiksi 15–20 % Aasian väestöstä on todennäköisesti hitaita metaboloijia. Valkoihoisista ja mustista hitaita metaboloijia on 3–5 %. Valkoihoisilla ja japanilaisilla terveillä koehenkilöillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että hitailla metaboloijilla on keskimäärin 4-kertainen vorikonatsolialtistus (AUC_{τ}) verrattuna vastaaviin homotsygoottisesti nopeisiin metaboloijiin. Heterotsygoottisesti nopeilla metaboloijilla on keskimäärin kaksinkertainen vorikonatsolialtistus verrattuna vastaaviin homotsygoottisesti nopeisiin metaboloijiin.

Vorikonatsolin päämetaboliitti on N-oksidi, jonka osuus radioaktiivisesti merkityistä metaboliiteista plasmassa on 72 %. Koska tällä metaboliitilla on minimaalinen antimykoottinen vaikutus, se ei vaikuta vorikonatsolin kokonaistehoon.

Eliminaatio

Vorikonatsoli eliminoituu metaboloitumalla maksassa. Alle 2 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Radioaktiivisesti merkityn vorikonatsoliannoksen antamisen jälkeen noin 80 % radioaktiivisuudesta on mitattavissa virtsasta toistuvan laskimoannon jälkeen ja 83 % toistuvan suun kautta annon jälkeen. Suurin osa (> 94 %) kokonaisradioaktiivisuudesta poistuu ensimmäisten 96 tunnin sisällä sekä suun kautta että laskimoon tapahtuvan annon jälkeen.

Vorikonatsolin terminaalinen puoliintumisaika riippuu annoksesta ja on noin 6 tuntia annostasolla 200 mg (suun kautta). Koska vorikonatsolin farmakokinetiikka ei ole lineaarista, terminaalinen puoliintumisaika ei korreloi vorikonatsolin kumuloitumiseen eikä eliminaatioon.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

Suun kautta antoa koskevassa usean annoksen tutkimuksessa C_{max} oli terveillä nuorilla naisilla 83 % suurempi ja AUC_{τ} 113 % suurempi kuin terveillä nuorilla miehillä (18–45 vuotta). Samassa tutkimuksessa ei todettu merkitseviä eroja C_{max} - ja AUC_{τ} -arvoissa terveiden iäkkäiden miesten ja terveiden iäkkäiden naisten (≥ 65 vuotta) välillä.

Kliinisissä tutkimuksissa annosta ei säädetty sukupuolen mukaan. Turvallisuusprofiili ja pitoisuudet plasmassa olivat samanlaiset mies- ja naispotilailla. Siksi annostusta ei tarvitse muuttaa sukupuolen mukaan.

Iäkkäät

Suun kautta antoa koskevassa usean annoksen tutkimuksessa C_{max} oli terveillä iäkkäillä miehillä (≥ 65 vuotta) 61 % suurempi ja AUC_{τ} 86 % suurempi kuin terveillä nuorilla miehillä (18–45 vuotta). Merkitseviä eroja C_{max} - ja AUC_{τ} -arvoissa ei havaittu terveiden iäkkäiden naisten (≥ 65 vuotta) ja terveiden nuorten naisten (18–45 vuotta) välillä.

Kliinisissä tutkimuksissa ei annostusta säädetty iän perusteella. Plasman pitoisuuksien todettiin olevan suhteessa ikään. Vorikonatsolin turvallisuusprofiili nuorilla ja iäkkäillä potilailla oli samanlainen eikä iäkkäiden potilaiden annostusta niin ollen tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Suositusannokset lapsille ja nuorille perustuvat populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, jossa oli mukana 112 lapsipotilasta (2–<12-vuotiasta) ja 26 nuorta (12–<17-vuotiasta), joiden immuniteetti oli heikentynyt. Kolmessa lapsilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitiin useita i.v.-annoksia (3, 4, 6, 7 ja 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) ja useita suun kautta annettavia annoksia (4 mg/kg, 6 mg/kg ja 200 mg kahdesti vuorokaudessa), annokset oli valmistettu jauheesta oraalisuspensiota varten. Yhdessä nuorilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitiin i.v.-antoa (i.v.-kyllästysannos 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa päivänä 1, jonka jälkeen i.v.-annos 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) ja suun kautta otettavia tabletteja (300 mg kahdesti vuorokaudessa). Lapsipotilaiden tuloksissa havaittiin suurempaa vaihtelua potilaiden välillä verrattuna aikuisiin.

Lasten ja aikuisten populaatiofarmakokineettisten tietojen vertailu osoitti, että lasten ennustettu kokonaisaltistus (AUC_{τ}) i.v.-kyllästysannoksen 9 mg/kg annon jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon i.v.-kyllästysannoksen 6 mg/kg annon jälkeen. Lasten ennustettu kokonaisaltistus i.v.-ylläpitoannoksen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa annon jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon 3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa i.v.-annon jälkeen ja vastaavasti lasten i.v.-annos 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa oli vertailukelpoinen aikuisten i.v.-annokseen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Lasten

ennustettu kokonaisaltistus suun kautta otetun ylläpitoannoksen 9 mg/kg (enintään 350 mg) kahdesti vuorokaudessa jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon suun kautta otetun annoksen 200 mg kahdesti vuorokaudessa jälkeen. Vorikonatsolin altistus i.v.-annoksella 8 mg/kg on noin 2-kertainen verrattuna suun kautta otettuun annokseen 9 mg/kg.

Lapsipotilaiden suurempi laskimonsisäinen ylläpitoannos aikuisiin verrattuna kuvastaa lapsipotilaiden suurempaa eliminaatiokykyä, joka johtuu suuremmasta maksan ja kehon massojen suhteesta. Suun kautta annetun vorikonatsolin biologinen hyötyosuus saattaa kuitenkin olla rajoittunut lapsipotilailla, joilla on imeytymishäiriö ja ikäisekseen erittäin alhainen ruumiinpaino. Tällöin suositellaan vorikonatsolin antoa laskimoon.

Suurimmalla osalla nuorista potilaista vorikonatsolin altistus oli vertailukelpoinen samaa annostusta saavien aikuisten kanssa. Kuitenkin joillakin nuorilla murrosikäisillä, joiden ruumiinpaino oli alhainen, havaittiin pienempiä vorikonatsolialtistuksia aikuisiin verrattuna. Todennäköisesti nämä henkilöt kykenevät metaboloimaan vorikonatsolia enemmän lasten kuin aikuisten kaltaisesti. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella alle 50 kg painaville 12–14-vuotiaille nuorille tulisi antaa lasten annoksia (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta annetun kerta-annoksen (200 mg) jälkeen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi vorikonatsolin farmakokinetiikkaan tutkimuksen koehenkilöillä, joilla oli normaali munuaisten toiminta tai lievä (kreatiniinipuhdistuma 41–60 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Vorikonatsolin sitoutuminen plasmaproteiineihin oli samanlaista eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa (katso annos- ja seurantasuositukset kohdista 4.2 ja 4.4).

Potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, hydroksipropyylibetadeksin (Voriconazole Fresenius Kabi - valmisteen apuaine) puoliintumisaika on lyhyt, 1-2 tuntia, eikä aine kumuloidu perättäisten vuorokausiannosten jälkeen. Terveillä koehenkilöillä ja potilailla, joiden munuaisten vajaatoiminta oli lievä - vaikea, pääosa (> 85 %) hydroksipropyylibetadeksin 8 g:n annoksesta erittyi virtsaan. Puoliintumisajat ylittivät normaalirajat koehenkilöillä, joilla oli lievä (noin 2x), kohtalainen (noin 4x) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (noin 6x). Näillä potilailla perättäiset infuusiot voivat johtaa hydroksipropyylibetadeksin kumuloitumiseen, kunnes vakaa tila saavutetaan. Hydroksipropyylibetadeksi voidaan poistaa hemodialyysillä puhdistuman ollessa $37,5 \pm 24$ ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Suun kautta annetun kerta-annoksen (200 mg) jälkeen AUC oli 233 % suurempi koehenkilöillä, joilla oli lievä tai kohtalainen maksakirroosi (Child-Pugh A ja B) verrattuna koehenkilöihin, joilla maksan toiminta oli normaalia. Häiriintynyt maksan toiminta ei vaikuttanut vorikonatsolin proteiineihin sitoutumiseen.

Toistuvaa suun kautta antoa koskevassa tutkimuksessa AUC_t oli samanlainen koehenkilöillä, joilla oli kohtalainen maksakirroosi (Child-Pugh B), kun vorikonatsolia annettiin ylläpitoannoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa kuin koehenkilöillä, joilla oli normaali maksan toiminta annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Farmakokinetiikkaa koskevaa tietoa ei ole potilaista, joilla on vaikea maksakirroosi (Child-Pugh C) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvalla annoksella tehtyjen toksisuustutkimusten perusteella maksa on vorikonatsolin kohde-elin. Kuten muillakin sienilääkkeillä, maksatoksisuutta ilmeni, kun plasmapitoisuudet olivat samansuuruisia kuin ihmisillä hoitoannoksia käytettäessä saavutettavat. Rotilla, hiirillä ja koirilla vorikonatsoli aiheutti myös lisämunuaisissa vähäisiä muutoksia. Tavanomaisissa turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt erityistä vaaraa ihmisille.

Lisääntymistä koskevissa tutkimuksissa vorikonatsoli osoittautui teratogeeniseksi rotilla ja embryotoksiseksi kaneilla samoilla systeemisillä altistuksilla kuin saadaan ihmisillä käytetyillä hoitoannoksilla. Rotilla pre- ja postnataalikehitystä koskevassa tutkimuksessa, jossa käytettiin pienempiä altistuksia kuin saadaan ihmisillä käytetyillä hoitoannoksilla, vorikonatsoli pitkitti tiineyttä ja synnytystä ja aiheutti dystokiaa ja siitä johtuvia emon kuolemia sekä heikensi poikasten perinataalista eloonjäämistä. Synnytykseen vaikuttavat tekijät välittyvät luultavasti lajispesifisten mekanismien, kuten estradiolipitoisuuden pienenemisen kautta, ja ovat yhdenmukaisia muilla atsoliantimykooteilla havaittujen vaikutusten kanssa. Vorikonatsolin anto ei aiheuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyden heikentymistä ihmisen hoitoannoksia vastaavilla altistustasoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyylibetadeksi

L-arginiini

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg -valmistetta ei saa antaa samaan laskimolinjaan eikä kanyyliin, jolla annetaan samanaikaisesti muita laskimonsisäisiä valmisteita. Kun Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg -infuusio on päättynyt, linjaa voidaan käyttää muiden laskimonsisäisten tuotteiden antoon.

Verivalmisteet ja elektrolyyttikonsentraattien lyhytkestoinen infuusio:

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia, on korjattava ennen vorikonatsolihoiton aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Voriconazole Fresenius Kabi -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti verivalmisteiden eikä elektrolyyttikonsentraattien lyhytkestoisien infuusion kanssa edes erillisiä laskimolinjoja pitkin.

Täydellinen parenteraalinen ravitseminen:

Täydellistä parenteraalista ravitsemusta ei tarvitse keskeyttää Voriconazole Fresenius Kabi -valmisteen annon ajaksi, mutta tällaiset ravintovalmisteet on annettava erillistä laskimolinjaa pitkin. Jos potilaalle infusoidaan parenteraalista ravintoa moniluumenkatetrin kautta, on täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen käytettävä valmiste annettava eri portin kautta kuin Voriconazole Fresenius Kabi. Voriconazole Fresenius Kabi -valmistetta ei saa laimentaa 4,2-prosenttisellä natriumbikarbonaatti-infusionesteellä. Muiden pitoisuuksien yhteensopivuutta ei tunneta.

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo: 3 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu 24 tuntiin asti 2–8 °C:ssa.

Laimennetun valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu 7 päivään asti 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologisesta syystä käyttökuntoon saatettu tai laimennettu valmiste on käytettävä heti. Mikäli sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa (jääkaapissa), ellei valmistus ja laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

1 x 25 ml kirkas, väritön lasinen (tyypin I) injektiopullo, jossa on bromobutyylikumikorkki ja alumiininen repäisykorkki ja sininen muovikansi.

20 x 25 ml kirkas, väritön lasinen (tyypin I) injektiopullo, jossa on bromobutyylikumikorkki ja alumiininen repäisykorkki ja sininen muovikansi.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 19 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä, jolloin saadaan ruiskuun vedettävissä oleva 20 ml määrä kirkasta 10 mg/ml vorikonatsolia sisältävää konsentraattia. Älä käytä Voriconazole Fresenius Kabi injektiopulloa, jos tyhjiö ei vedä liuotinta injektiopullon sisään. On suositeltavaa käyttää tavallista 20 ml:n (ei automaattista) injektioruiskua, jotta steriiliin injektionesteisiin käytettävän veden tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionesteen tarkka määrä (19,0 ml) taataan. Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten ja käyttämätön liuos tulee hävittää. Vain kirkkaat, partikkelittomat liuokset tulee käyttää.

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

Tarvittavat määrät Voriconazole Fresenius Kabi -konsentraattia 10 mg/ml

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

75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Käyttökuntoon saatettu liuos voidaan laimentaa seuraavilla infuusionesteillä:

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

Yhdistetty natriumlaktaatti-infuusioneste

5 % glukoosi-infuusioneste

0,45 % natriumkloridi-infuusioneste

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB

751 74 Uppsala

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32501

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.11.2015

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 28.7.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.5.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg vorikonazol.

Efter beredning innehåller varje ml 10 mg vorikonazol. Efter beredning krävs ytterligare spädning före administrering.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller upp till 69 mg natrium som natriumhydroxid (för pH-justering).

Varje injektionsflaska innehåller 2660 mg cyklodextrin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Voriconazole Fresenius Kabi är ett bredspektrumantimykotikum av triazoltyp, och är indicerat till vuxna och barn från 2 års ålder enligt följande:

- Behandling av invasiv aspergillos.
- Behandling av candidemi hos patienter utan neutropeni.
- Behandling av flukonazolresistenta allvarliga invasiva *Candida*-infektioner (inklusive *C. krusei*).
- Behandling av allvarliga svampinfektioner orsakade av *Scedosporium* spp och *Fusarium* spp.

Voriconazole Fresenius Kabi bör i första hand administreras till patienter med progressiva, möjligen livshotande infektioner.

Som profylax till stamcellstransplanterade patienter med hög risk för att utveckla invasiv svampinfektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi ska följas och korrigeras, om nödvändigt, innan man påbörjar samt under behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att Voriconazole Fresenius Kabi administreras med en maximal hastighet på 3 mg/kg/timme under 1–3 timmar.

Vorikonazol finns också tillgängligt som 50 mg och 200 mg filmdragerade tabletter samt 40 mg/ml pulver till oral suspension.

Behandling

Vuxna

Behandlingen ska inledas med den föreskrivna laddningsdoseringsen av antingen intravenöst Voriconazole Fresenius Kabi eller peroralt vorikonazol för att uppnå plasmakoncentrationer nära steady-state dag 1. Baserat på den höga orala biotillgängligheten (96 %, se avsnitt 5.2) kan byte mellan intravenös och peroral behandling göras efter kliniskt behov.

Detaljerad information om doseringsrekommendationer ges i följande tabell:

	Intravenös	Peroral	
		Patienter \geq 40 kg*	Patienter $<$ 40 kg*
Laddningsdosing (de första 24 timmarna)	6 mg/kg var 12:e timme	400 mg var 12:e timme	200 mg var 12:e timme
Underhållsdos (efter de första 24 timmarna)	4 mg/kg två gånger dagligen	200 mg två gånger dagligen	100 mg två gånger dagligen

*Gäller även patienter från 15 år och äldre.

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt beroende på patientens kliniska och mykologiska behandlingssvar. Långvarig exponering för vorikonazol under mer än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen (se avsnitt 4.4 och 5.1). Kliniska data gällande säkerheten för intravenöst administrerat hydroxipropylbetadex under långtidsbehandling är begränsade (se avsnitt 5.2).

Dosjustering (vuxna)

Om patienten inte tolererar intravenös behandling med 4 mg/kg två gånger dagligen, minskas dosen till 3 mg/kg två gånger dagligen.

Vid bristande svar på behandlingen kan underhållsdosen höjas till 300 mg två gånger dagligen vid oral administrering. För patienter som väger mindre än 40 kg kan den orala dosen höjas till 150 mg två gånger dagligen.

Om patienten inte tolererar behandling med dessa höga doser kan den orala underhållsdosen sänkas stegvis med 50 mg till 200 mg två gånger dagligen (eller 100 mg två gånger dagligen för patienter som väger mindre än 40 kg).

Vid användning som profylax, se nedan.

Barn (2 till < 12 år) och yngre ungdomar med låg kroppsvikt (12–14 år och < 50 kg)

Eftersom dessa yngre ungdomar förväntas metabolisera vorikonazol mer likt barn än vuxna ska doseringen ske som hos barn.

Den rekommenderade doseringen är följande:

	Intravenös	Peroral
Laddningsdosering (de första 24 timmarna)	9 mg/kg var 12:e timme	Rekommenderas ej
Underhållsdos (efter de första 24 timmarna)	8 mg/kg två gånger dagligen	9 mg/kg två gånger dagligen (en maxdos på 350 mg två gånger dagligen)

Obs! Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys omfattande 112 immunsupprimerade pediatrika patienter 2 till < 12 år och 26 immunsupprimerade ungdomar 12 till < 17 år.

Det rekommenderas att behandlingen inleds med intravenös dosering, och oral behandling ska övervägas först efter signifikant klinisk förbättring. Det bör noteras att en 8 mg/kg intravenös dos ger en exponering av vorikonazol som är cirka två gånger högre än en 9 mg/kg oral dos.

Övriga ungdomar (12–14 år och ≥ 50 kg; 15–17 år oavsett kroppsvikt)

Vorikonazol ska doseras som hos vuxna.

Dosjustering (barn (2 till < 12 år) och yngre ungdomar med låg kroppsvikt (12–14 år och < 50 kg))

Om patientens svar på behandlingen är otillräckligt, kan den intravenösa dosen ökas stegvis med 1 mg/kg. Om patienten inte tolererar behandlingen, minska den intravenösa dosen stegvis med 1 mg/kg.

Användning till pediatrika patienter i åldrarna 2 till < 12 år med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Profylax hos vuxna och barn

Profylax ska sättas in på transplantationsdagen, och kan administreras i upp till 100 dagar. Profylax ska vara så kortvarigt som möjligt, beroende på risken för utveckling av invasiv svampinfektion (IFI) bestämd på basis av neutropeni eller immunsuppression. Vid fortsatt immunsuppression eller transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) får profylax endast pågå i upp till 180 dagar efter transplantationen (se avsnitt 5.1).

Dosering

Rekommenderad dosregim för profylax är densamma som för behandling av respektive åldersgrupp. Se behandlingstabellerna ovan.

Duration av profylax

Säkerhet och effekt för användning av vorikonazol under längre tid än 180 dagar har inte studerats tillräckligt i kliniska prövningar.

Profylaktisk användning av vorikonazol under längre tid än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen (se avsnitt 4.4 och 5.1). Kliniska data gällande säkerheten för intravenöst administrerat hydroxipropylbetadex under långtidsbehandling är begränsad (se avsnitt 5.2).

Följande instruktioner gäller för både behandling och vid användning som profylax:

Dosjustering

Vid profylaktisk användning rekommenderas inte dosjusteringar i händelse av bristande effekt eller behandlingsrelaterade biverkningar. Vid behandlingsrelaterade biverkningar måste utsättning av vorikonazol och användning av alternativa antimykotika övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Dosjustering vid samtidig administrering med andra läkemedel

Rifabutin eller fenytoin kan administreras samtidigt med vorikonazol om den intravenösa

underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg två gånger dagligen, se avsnitt 4.4 och 4.5.

Efavirenz kan administreras samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg var 12:e timme och dosen efavirenz sänks med 50 %, dvs. till 300 mg en gång dagligen. När behandlingen med vorikonazol avslutas ska den ursprungliga dosen efavirenz återinsättas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) sker ackumulering av den intravenösa vehikeln, hydroxipropylbetadex. I första hand ska vorikonazol ges per os till dessa patienter, om inte en bedömning av risken i förhållande till fördelen för patienten motiverar användandet av intravenöst vorikonazol. Serumkreatininnivåerna ska följas noggrant hos dessa patienter, och om de ökar bör en övergång till peroral vorikonazolbehandling övervägas (se avsnitt 5.2). Användning rekommenderas inte till patienter som inte får dialysbehandling.

Vorikonazol hemodialyseras med en clearance av 121 ml/min. En hemodialysbehandling på 4 timmar tar inte bort en tillräckligt stor mängd vorikonazol för att motivera en dosjustering.

Den intravenösa vehikeln, hydroxipropylbetadex, hemodialyseras med en clearance av $37,5 \pm 24$ ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Det rekommenderas att de vanliga laddningsdoseringsarna används men att underhållsdosen halveras hos patienter med lätt till måttlig levercirros (Child-Pugh A och B) som får vorikonazol (se avsnitt 5.2).

Vorikonazol har inte studerats hos patienter med svår levercirros (Child-Pugh C).

Det finns begränsade data angående säkerheten av vorikonazol hos patienter med onormala leverfunktionsvärden (aspartattransaminas (ASAT), alanintransaminas (ALAT), alkaliskt fosfat (ALP) eller totalt bilirubin > 5 gånger den övre normalgränsen).

Vorikonazol har förknippats med förhöjda levervärden och kliniska tecken på leverskada, såsom ikterus, och ska endast användas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion om nyttan överväger den potentiella risken. Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant med avseende på biverkningar (se avsnitt 4.8).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för vorikonazol för barn under 2 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Kliniska data för att fastställa säkerheten av intravenöst administrerat hydroxipropylbetadex i pediatrik population är begränsade.

Administreringssätt

Voriconazole Fresenius Kabi kräver beredning och spädning (se avsnitt 6.6) före administrering som intravenös infusion. Ej för bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med CYP3A4-substraten terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin eller ivabradin, eftersom förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan leda till QTc-förlängning och i sällsynta fall torsades de pointes (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med rifampicin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört, eftersom dessa läkemedel troligen signifikant sänker plasmanivåerna av vorikonazol (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med standarddoser av vorikonazol med efavirenz om doser på 400 mg eller mer en gång dagligen är kontraindicerat, eftersom efavirenz signifikant sänker plasmakoncentrationer av vorikonazol hos friska försökspersoner vid dessa doser. Vorikonazol höjer även plasmakoncentrationen av efavirenz signifikant (se avsnitt 4.5, angående lägre doser se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med högdos ritonavir (400 mg eller mer två gånger dagligen), eftersom ritonavir signifikant sänker plasmakoncentrationer av vorikonazol hos friska försökspersoner vid dessa doser (se avsnitt 4.5, angående lägre doser se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin), vilka är CYP3A4-substrat, är kontraindicerat eftersom förhöjda plasmanivåer av dessa läkemedel kan leda till ergotism (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med sirolimus, eftersom vorikonazol troligen signifikant höjer plasmakoncentrationen av sirolimus (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol och naloxegol, ett CYP3A4-substrat, eftersom ökade plasmakoncentrationer av naloxegol kan utlösa symptom på opioidabstinens (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol och tolvaptan, eftersom starka CYP3A4-hämmare som vorikonazol signifikant ökar plasmakoncentrationerna av tolvaptan (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol och lurasidon, eftersom signifikant ökad lurasidonexponering medför risk för allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med venetoklax när behandling med venetoklax inleds samt under dess dositeringsfas. Detta för att vorikonazol troligen signifikant höjer plasmakoncentrationen av venetoklax och ökar risken för tumörlyssyndrom (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Voriconazole Fresenius Kabi till patienter med överkänslighet mot andra azolföreningar (se även avsnitt 4.8).

Behandlingslängd

Behandlingslängd med den intravenösa formuleringen ska inte pågå längre än 6 månader (se avsnitt 5.3)

Kardiovaskulära effekter

Vorikonazol har associerats med förlängning av QTc-intervallet. Vid behandling med vorikonazol har sällsynta rapporter om torsades de pointes förekommit hos patienter med riskfaktorer såsom genomgången kardiotoxisk kemoterapi, kardiomyopati, hypokalemi och samtidig behandling med läkemedel vilka kan ha varit bidragande. Vorikonazol ska användas med försiktighet till patienter med möjliga proarytmiska tillstånd, såsom

- medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- kardiomyopati, framförallt vid närvaro av hjärtsvikt
- sinusbradykardi
- existerande symtomgivande arytm
- samtidig behandling med läkemedel som man vet förlänger QTc-intervall.
Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi ska följas och korrigeras, om nödvändigt, innan man påbörjar samt under behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.2). En studie har genomförts på friska frivilliga vilken studerade påverkan på QTc-intervall vid engångsdoser av vorikonazol upp till 4 gånger den vanliga dagliga dosen. Ingen patient erhöll ett intervall som överskred den potentiellt kliniskt relevanta tröskeln 500 msec (se avsnitt 5.1).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, framförallt rodnad och illamående, har observerats under administrering av den intravenösa formen av vorikonazol. Beroende på symptomens svårighetsgrad bör man överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 4.8).

Levertoxicitet

I kliniska prövningar har fall av allvarliga leverreaktioner förekommit under behandling med vorikonazol (inkluderande klinisk hepatit, kolestas och fulminant leversvikt, även med dödlig utgång). Fall av leverreaktioner har noterats inträffa främst hos patienter med allvarliga underliggande medicinska tillstånd (framför allt hematologisk malignitet). Övergående leverreaktioner, inkluderande hepatit och ikterus har inträffat hos patienter utan andra identifierade riskfaktorer. Leverdysfunktion har vanligtvis varit reversibel vid utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Uppföljning av leverfunktion

Patienter som får Voriconazole Fresenius Kabi måste kontrolleras noga med avseende på levertoxicitet. Den kliniska hanteringen bör inkludera laboratorieutvärdering av leverfunktionen (specifikt ASAT och ALAT) när behandlingen inleds och minst en gång i veckan under den första behandlingsmånaden. Behandlingstiden bör vara så kortvarig som möjligt, men om man utifrån risk-nyttabedömning beslutar att fortsätta behandlingen (se avsnitt 4.2) kan övervakningsfrekvensen minskas till en gång i månaden om det inte förekommer några förändringar i leverfunktionsvärdena.

Vid påtagligt förhöjda leverfunktionsvärden bör Voriconazole Fresenius Kabi sättas ut såvida inte den medicinska bedömningen av risk/nyttaförhållandet för patienten motiverar fortsatt användning.

Leverfunktionen ska övervakas hos såväl barn som vuxna.

Allvarliga dermatologiska biverkningar

- Fototoxicitet
Voriconazole Fresenius Kabi har även associerats med fototoxicitet, inklusive reaktioner som fräknar, lentigo, aktinisk keratos och pseudoporfyri. Det rekommenderas att alla patienter, inklusive barn, undviker exponering för direkt solljus och använder skyddande kläder och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF) under behandlingen med Voriconazole Fresenius Kabi.
- Skivepitelcancer i huden (SCC)
Skivepitelcancer i huden (SCC) (inklusive kutana SCC *in situ*, eller Bowens sjukdom) har rapporterats hos patienter, av vilka några tidigare har rapporterat fototoxiska reaktioner. Om fototoxiska reaktioner inträffar bör tvärvetenskaplig konsultation sökas och patienten bör remitteras till en dermatolog. Utsättning av vorikonazol och användning av alternativa antimykotika bör övervägas. Vid fortsatt användning av Voriconazole Fresenius Kabi bör

dermatologisk utvärdering ske systematiskt och regelbundet, för att tillåta tidig upptäckt och behandling av premaligna lesioner. Voriconazole Fresenius Kabi ska sättas ut om premaligna hudlesioner eller skivepitelcancer identifieras (se nedan avsnitt under Långtidsbehandling).

- Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid användning av vorikonazol. Om en patient får hudutslag, ska denne observeras noga och behandling med Voriconazole Fresenius Kabi avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Binjurebiverkningar

Reversibla fall av binjureinsufficiens har rapporterats hos patienter som får azolföreningar, däribland vorikonazol. Binjureinsufficiens har rapporterats hos patienter som får azolföreningar, med eller utan samtidig administrering av kortikosteroider. Hos patienter som får azolföreningar utan kortikosteroider är binjureinsufficiens relaterad till att azolföreningarna direkt hämmar steroidgenes. Hos patienter som tar kortikosteroider kan vorikonazolrelaterad CYP3A4-hämning av kortikosteroidernas metabolisering leda till överskott av kortikosteroider och binjuresuppression (se avsnitt 4.5). Cushings syndrom med eller utan efterföljande binjureinsufficiens har också rapporterats hos patienter som får vorikonazol samtidigt med kortikosteroider.

Patienter som får långtidsbehandling med vorikonazol och kortikosteroider (inklusive inhalede kortikosteroider, t.ex. budesonid och intranasala kortikosteroider) bör övervakas noggrant beträffande binjurebarksdysfunktion, både under behandling och när vorikonazol sätts ut (se avsnitt 4.5). Patienterna ska instrueras att omedelbart söka vård om de utvecklar tecken och symtom på Cushings syndrom eller binjureinsufficiens.

Långtidsbehandling

Långvarig exponering (behandling eller profylax) under mer än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen, och behandlande läkare bör därför överväga att begränsa exponeringen av Voriconazole Fresenius Kabi (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Skivepitelcancer i huden (SCC) (inklusive kutana SCC *in situ*, eller Bowens sjukdom) har rapporterats i samband med långtidsbehandling med Voriconazole Fresenius Kabi.

Icke-infektiös periostit med förhöjda nivåer av fluorid och alkaliskt fosfat har rapporterats hos transplanterade patienter. Om en patient utvecklar skelettsmärta samt radiologiska tecken förenliga med periostit, bör en utsättning av Voriconazole Fresenius Kabi övervägas efter tvärvetenskaplig konsultation.

Synbiverkningar

Det har förekommit rapporter med ihållande synbiverkningar inklusive dimsyn, optikusneurit och papillödem (se avsnitt 4.8).

Renala biverkningar

Akut njursvikt har observerats hos svårt sjuka patienter som behandlas med vorikonazol. Patienter som behandlas med vorikonazol har sannolikt samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel och har andra tillstånd som kan ge nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Uppföljning av njurfunktion

Patienterna ska följas med avseende på utveckling av onormal njurfunktion. Detta bör omfatta laboratorietvärdering av framför allt serumkreatinin.

Uppföljning av bukspottkörtelns funktion

Patienter, speciellt barn, med riskfaktorer för akut pankreatit (som t.ex. nyligen genomförd kemoterapi, hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)), ska observeras noga under behandling med Voriconazole Fresenius Kabi. Kontroll av serumamylas eller -lipas bör övervägas vid detta kliniska tillstånd.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet hos barn under två års ålder har inte fastställts (se även avsnitt 4.8 och 5.1). Vorikonazol är indicerat för barn från två års ålder. En högre frekvens av förhöjda leverenzymvärden observerades i den pediatrika populationen (se avsnitt 4.8). Leverfunktionen ska kontrolleras hos såväl barn som vuxna. Oral biotillgänglighet kan vara begränsad hos 2 till < 12 år gamla barn med malabsorption och mycket låg kroppsvikt för sin ålder. I sådana fall rekommenderas intravenös administrering av vorikonazol.

- Allvarliga dermatologiska biverkningar (inklusive SCC)
Frekvensen av fototoxiska reaktioner är högre i den pediatrika populationen. Eftersom utveckling till SCC har rapporterats, krävs strikta ljusskyddande åtgärder i denna patientpopulation. För barn som drabbas av fotoåldringsskador, såsom lentigo eller fräknar, rekommenderas undvikande av solljus och dermatologisk uppföljning även efter avslutad behandling.

Profylax

I händelse av behandlingsrelaterade biverkningar (levertoxicitet, allvarliga hudreaktioner inklusive fototoxicitet och SCC, allvarliga eller långvariga synstörningar och periostit) måste utsättning av vorikonazol och användning av alternativa antimykotika övervägas.

Fenytoin (CYP2C9-substrat samt potent CYP450-inducerare)

Nivåerna av fenytoin bör följas noggrant när fenytoin ges samtidigt med vorikonazol. Samtidig användning av vorikonazol och fenytoin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna (se avsnitt 4.5).

Efavirenz (CYP450-inducerare; CYP3A4-hämmare och -substrat)

Vid samtidig administrering av vorikonazol och efavirenz ska dosen vorikonazol höjas till 400 mg var 12:e timme och dosen efavirenz sänkas till 300 mg en gång per dygn (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Glasdegib (CYP3A4-substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol förväntas öka plasmakoncentrationerna av glasdegib och öka risken för förlängt QTc-intervall (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas täta EKG-kontroller.

Tyrosinkinashämmare (CYP3A4-substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol med tyrosinkinashämmare metaboliserade via CYP3A4 förväntas öka plasmakoncentrationerna av tyrosinkinashämmaren och risken för biverkningar. Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas sänkt dos av tyrosinkinashämmaren och noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.5).

Rifabutin (potent CYP450-inducerare)

Noggrann uppföljning av blodstatus samt biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol. Samtidig användning av vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna (se avsnitt 4.5).

Ritonavir (potent CYP450-inducerare; CYP3A4-hämmare och -substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol och lågdos ritonavir (100 mg två gånger dagligen) ska

undvikas, såvida inte nyttan av behandling med vorikonazol bedöms överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Everolimus (CYP3A4 substrat, P-gp substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol med everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant förhöja koncentrationerna av everolimus. För närvarande finns det otillräckligt med data för att tillåta doseringsrekommendationer i denna situation (se avsnitt 4.5).

Metadon (CYP3A4-substrat)

Regelbunden uppföljning av biverkningar samt toxicitet av metadon, inkluderande QTc-förlängning, rekommenderas vid samtidig administrering med vorikonazol då metadonnivåer ökar efter samtidig administrering med vorikonazol. Det kan vara nödvändigt att sänka metadondosen (se avsnitt 4.5).

Kortverkande opiatier (CYP3A4-substrat)

En minskning av dosen av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opiatier med liknande struktur som alfentanil och som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. sufentanil) bör övervägas när de administreras samtidigt med vorikonazol (se avsnitt 4.5). Eftersom halveringstiden för alfentanil förlängs 4-faldigt när vorikonazol ges samtidigt och samtidig administrering av vorikonazol och fentanyl visat sig i en oberoende publicerad studie resultera i en ökning av genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ av fentanyl, kan det vara nödvändigt med en noggrann övervakning av opioidrelaterade biverkningar (inkluderande en längre period av andningsövervakning).

Långverkande opiatier (CYP3A4-substrat)

En minskning av dosen oxikodon och andra långverkande opiatier metaboliserade via CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) bör övervägas då de administreras samtidigt med vorikonazol. Noggrann övervakning av opioidrelaterade biverkningar kan bli nödvändig (se avsnitt 4.5).

Flukonazol (CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare)

Samtidig administrering av oralt vorikonazol och oralt flukonazol resulterade i en signifikant ökning av C_{max} och AUC_{τ} för vorikonazol hos friska försökspersoner. Någon reducerad dos och/eller frekvens av vorikonazol och flukonazol som skulle eliminera denna effekt har inte fastställts. Kontroll av biverkningar som har samband med vorikonazol rekommenderas om vorikonazol används direkt efter flukonazol (se avsnitt 4.5).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller upp till 69 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,45 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Cyklodextriner

Detta läkemedel innehåller 2660 mg cyklodextrin per injektionsflaska.

Hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion kan ackumulering av cyklodextriner förekomma (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vorikonazol metaboliseras av och hämmar aktiviteten hos CYP450-isoenzymerna, CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A4. Hämmare eller inducerare av dessa isoenzymer kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol, och vorikonazol kan potentiellt öka plasmakoncentrationen av substanser som metaboliseras av dessa CYP450-isoenzymerna, i synnerhet för substanser som metaboliseras av CYP3A4 eftersom vorikonazol är en stark CYP3A4-hämmare även om ökningen av AUC är substratberoende (se tabell nedan).

Om inget annat anges har interaktionsstudier gjorts på friska manliga vuxna försökspersoner, med

upprepad dosering till steady-state med 200 mg vorikonazol givet oralt två gånger dagligen. Dessa resultat är relevanta för andra populationer och administreringsvägar.

Vorikonazol ska ges med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som man vet förlänger QTc-intervallet. Om det dessutom föreligger en risk att vorikonazol ökar plasmanivåerna av substanser som metaboliseras av CYP3A4-isoenzymer (vissa antihistaminer, kinidin, cisaprid, pimozid och ivabradin), är samtidig administrering kontraindicerad (se nedan och avsnitt 4.3).

Tabell över interaktioner

Interaktioner mellan vorikonazol och andra läkemedel anges i nedanstående tabell (en gång dagligen anges som "QD", två gånger dagligen som "BID", tre gånger dagligen som "TID" och ej fastställt som "ND"). Pilens riktning för varje farmakokinetisk parameter baseras på det 90-procentiga konfidensintervallet av det geometriska medelvärdet som ligger inom (\leftrightarrow), under (\downarrow) eller över (\uparrow) intervallet 80–125 %. Asterisken (*) indikerar tvåvägsinteraktion. AUC_{τ} , AUC_t och $AUC_{0-\infty}$ representerar arean under kurvan under ett doseringsintervall, från tidpunkt noll till mätbara värden respektive från tidpunkt noll till oändligheten.

Interaktionerna i tabellen presenteras i följande ordning: kontraindikationer, läkemedel där dosen behöver justeras och noggrann klinisk och/eller biologisk monitorering krävs, samt slutligen de som inte har någon signifikant farmakokinetisk interaktion men som kan vara av kliniskt intresse inom behandlingsområdet.

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin och ivabradin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan leda till QTc- förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Karbamazepin och långverkande barbiturater (t.ex. fenobarbital, mefobarbital) [potenta CYP450- inducerare]	Har ej studerats, men karbamazepin och långverkande barbiturater förmodas signifikant kunna minska plasmakoncentrationen av vorikonazol.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Efavirenz (en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare) [CYP450-inducerare; CYP3A- hämmare och - substrat] Efavirenz 400 mg QD samtidigt administrerat med vorikonazol 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} \uparrow 38 % Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 44 % Vorikonazol C_{max} \downarrow 61 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 77 % Jämfört med efavirenz 600 mg QD Efavirenz C_{max} \leftrightarrow Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 17 % Jämfört med vorikonazol	Användning av standarddoser av vorikonazol med efavirenz (400 mg QD eller mer) är kontraindicerade (se avsnitt 4.3). Vorikonazol kan ges samtidigt som efavirenz om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg BID och efavirenz-dosen sänks till 300 mg

Efavirenz 300 mg QD, samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg BID*	200 mg BID Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %	QD. När behandlingen med vorikonazol avbryts ska den initiala dosen av efavirenz åter sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Ergotalkaloider (t.ex. ergotamin och dihydroergotamin) [<i>CYP3A4-substrat</i>]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligtvis plasmakoncentrationerna av ergotalkaloider och leder till ergotism.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Flukloxacillin [<i>CYP450-inducerare</i>]	Signifikant lägre koncentrationer av vorikonazol i plasma har rapporterats.	Om samtidig administrering av vorikonazol med flukloxacillin inte kan undvikas, övervaka potentiell förlust av effekten av vorikonazol (t.ex. genom terapiövervakning). Dosen av vorikonazol kan behöva ökas.
Lurasidon [<i>CYP3A-substrat</i>]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av lurasidon signifikant.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Naloxegol [<i>CYP3A4-substrat</i>]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av naloxegol signifikant.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Rifabutin [<i>potent CYP450-inducerare</i>] 300 mg QD 300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 350 mg BID)* 300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID. Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %	Samtidig behandling med vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nytta överväger riskerna. Underhållsdosen av vorikonazol kan höjas till 5 mg/kg intravenöst BID eller från 200 mg till 350 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID för patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2). Noggrann uppföljning av fullständig blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol.
Rifampicin (600 mg QD) [<i>potent CYP450-inducerare</i>]	Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Ritonavir (proteashämmare) [<i>potent CYP450-inducerare, CYP3A4-hämmare och -substrat</i>] Hög dos (400 mg BID)	Ritonavir C_{max} och AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 %	Samtidig administrering av vorikonazol och höga doser ritonavir (400 mg och däröver BID) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Låg dos (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %	Samtidig administrering av vorikonazol och låg dos ritonavir (100 mg BID) ska undvikas om inte en nytta/riskbedömning för patienten motiverar användning av vorikonazol.
Johannesört [<i>CYP450-inducerare, P-gp-inducerare</i>] 300 mg TID (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Tolvaptan [<i>CYP3A-substrat</i>]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av tolvaptan signifikant.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Venetoklax [<i>CYP3A-substrat</i>]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av venetoklax signifikant.	Samtidig administrering av vorikonazol är kontraindicerat när behandling med venetoklax inleds samt under dess dositeringsfas (se avsnitt 4.3). Sänkt dos av venetoklax krävs enligt anvisningarna i förskrivningsinformationen till venetoklax under stabil, daglig dosering. Noggrann övervakning efter tecken på toxicitet rekommenderas.
Flukonazol (200 mg QD) [<i>CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare</i>]	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Någon reducerad dos och/eller frekvens av vorikonazol och flukonazol som skulle eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning av biverkningar som har samband med vorikonazol rekommenderas om vorikonazol används direkt efter flukonazol.
Fenytoin [<i>CYP2C9-substrat och potent CYP450-inducerare</i>] 300 mg QD 300 mg QD (samtidig administrering med vorikonazol 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	Samtidig användning av vorikonazol och fenytoin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna. Noggrann övervakning av plasmanivåerna av fenytoin rekommenderas. Fenytoin kan ges samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg intravenöst BID eller från 200 mg till 400 mg peroralt BID (från 100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2).

<p>Letermovir [CYP2C9- och CYP2C19-inducerare]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonazol C_{12} ↓ 51 %</p>	<p>Om samtidig administrering av vorikonazol och letermovir inte kan undvikas ska förlust av vorikonazols effekt övervakas.</p>
<p>Glasdegib [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av glasdegib och ökar risken för QTc-förlängning.</p>	<p>Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas täta EKG-kontroller (se avsnitt 4.4)</p>
<p>Tyrosinkinashämmare (t.ex. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationerna av tyrosinkinashämmare som metaboliseras av CYP3A4.</p>	<p>Om samtidig administrering inte kan undvikas rekommenderas sänkt dos av tyrosinkinashämmaren (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Antikoagulantia</p> <p>Warfarin (30 mg engångsdos, samtidigt administrerat med 300 mg BID vorikonazol) [CYP2C9-substrat]</p> <p>Andra orala kumariner (t.ex. fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9- och CYP3A4-substrat]</p>	<p>Maximal ökning av protrombintiden var ungefär en fördubbling.</p> <p>Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationen av kumariner vilket kan ge en förlängd protrombintid.</p>	<p>Noggrann övervakning av protrombintiden eller andra lämpliga antikoagulationstester rekommenderas, och dosen av antikoagulantia ska justeras i enlighet med dessa.</p>
<p>Ivakaftor [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av ivakaftor med risk för ökade biverkningar.</p>	<p>Sänkt dos av ivakaftor rekommenderas.</p>
<p>Bensodiazepiner [CYP3A4-substrat]</p> <p>Midazolam (0,05 mg/kg i.v. engångsdos)</p> <p>Midazolam (7,5 mg oral engångsdos)</p> <p>Andra bensodiazepiner (t.ex. triazolam, alprazolam)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var midazolams $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-faldigt</p> <p>I en oberoende publicerad studie var midazolams C_{max} ↑ 3,8-faldigt midazolams $AUC_{0-\infty}$ ↑ var 10,3-faldigt</p> <p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligen plasmakoncentrationen av andra bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till en förlängd sedativ effekt.</p>	<p>Sänkt dos av bensodiazepiner ska övervägas.</p>
<p>Immunsuppressiva medel [CYP3A4-substrat]</p>		

<p>Sirolimus (2 mg engångsdos)</p> <p>Everolimus [även P-gP-substrat]</p> <p>Ciklosporin (hos stabila njurtransplanterade patienter som fick permanent ciklosporinbehandling)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg, engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-faldig Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-faldig</p> <p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av everolimus signifikant.</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221 %</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och sirolimus är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).</p> <p>Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant höja koncentrationerna av everolimus (se avsnitt 4.4).</p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med ciklosporin rekommenderas att ciklosporindosen halveras och att nivåerna av ciklosporin följs noga. Förhöjda ciklosporinnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. <u>När behandling med vorikonazol avbryts ska ciklosporinnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</u></p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med takrolimus rekommenderas att takrolimusdosen reduceras till en tredjedel av den ursprungliga dosen och att nivåerna av takrolimus följs noga. Förhöjda takrolimusnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. <u>När behandling med vorikonazol avbryts ska takrolimusnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</u></p>
<p>Långverkande opiater [CYP3A4-substrat]</p> <p>Oxikodon (10 mg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Oxikodon C_{max} ↑ 1,7-faldig Oxikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-faldig</p>	<p>Reducerad dos av oxikodon och andra långverkande opiater som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) ska övervägas. Noggrann övervakning avseende opiatrelaterade biverkningar kan bli nödvändig.</p>
<p>Metadon (32–100 mg QD) [CYP3A4-substrat]</p>	<p>R-metadon (aktivt) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivt) AUC_{τ} ↑ 47 %</p>	<p>Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av metadon, inkluderande QTc-</p>

	S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUC_{τ} ↑ 103 %	förlängning, rekommenderas. Sänkning av metadondosen kan bli nödvändig.
Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) [<i>CYP2C9-substrat</i>] Ibuprofen (400 mg engångsdos) Diklofenak (50 mg engångsdos)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av NSAID rekommenderas. Sänkning av dosen NSAID kan bli nödvändig.
Omeprazol (40 mg QD)*[<i>CYP2C19-hämmare, CYP2C19- och CYP3A4-substrat</i>]	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41 % Andra protonpumpshämmare som är CYP2C19-substrat kan också hämmas av vorikonazol, vilket kan leda till höjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.	Ingen dosjustering av vorikonazol rekommenderas. När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med omeprazoldoser på 40 mg eller mer rekommenderas att omeprazoldosen halveras.
Perorala antikonceptionsmedel* [<i>CYP3A4-substrat, CYP2C19-hämmare</i>] Noretisteron/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Etinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Övervakning avseende biverkningar av perorala antikonceptionsmedel, samt biverkningar av vorikonazol, rekommenderas.
Kortverkande opiater [<i>CYP3A4-substrat</i>] Alfentanil (20 mikrog/kg engångsdos, i kombination med naloxon) Fentanyl (5 mikrog/kg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-faldig. I en oberoende publicerad studie var Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-faldig.	Sänkt dos av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opiater med liknande struktur som alfentanil och som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. sufentanil) ska övervägas. Förlängd och frekvent övervakning avseende andningsdepression och andra biverkningar associerade till opiater rekommenderas.
Statiner (t.ex. lovastatin) [<i>CYP3A4-substrat</i>]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av statiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till rabdomyolys.	Om samtidig administrering av vorikonazol och statiner som metaboliseras av CYP3A4 inte kan undvikas ska sänkt dos av statinet övervägas.
Sulfonureider (t.ex. tolbutamid, glipizid, glyburid) [<i>CYP2C9-substrat</i>]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av sulfonureider vilket kan orsaka hypoglykemi.	Noggrann övervakning av blodglukos rekommenderas. Sänkt dos av sulfonureider ska övervägas.
Vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) [<i>CYP3A4-substrat</i>]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av	Sänkt dos av vinkaalkaloider ska övervägas.

	vinkaalkaloider vilket kan orsaka neurotoxicitet.	
Andra hiv-proteashämmare (t.ex. sakvinavir, amprenavir och nelfinavir)* [CYP3A4-substrat och -hämmare]	Inga kliniska studier har genomförts. <i>In vitro</i> -studier visar att vorikonazol kan hämma metabolismen av hiv-proteashämmare och även att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av hiv-proteashämmare.	Noggrann övervakning avseende läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.
Andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) (t.ex.. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-substrat, -hämmare eller CYP450-inducerare]	Har ej studerats kliniskt. <i>In vitro</i> -studier visar att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av NNRTI och att vorikonazol kan hämma metabolismen av NNRTI. Resultaten avseende efavirenz effekt på vorikonazol tyder på att metabolismen av vorikonazol kan induceras av en NNRTI.	Noggrann övervakning avseende varje form av läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.
Tretinoin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol kan öka tretinoinkoncentrationerna och öka risken för biverkningar (benign intrakraniell tryckökning, hyperkalcemi).	Dosjustering av tretinoin rekommenderas under behandling med vorikonazol och efter utsättning av detsamma.
Cimetidin (400 mg BID) [ospecifik CYP450-hämmare samt höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Ingen dosjustering
Digoxin (0,25 mg QD) [P-gp-substrat]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-hämmare och -substrat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Makrolidantibiotika Erytromycin (1 g BID) [CYP3A4-hämmare] Azitromycin (500 mg QD)	Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔ Effekten av vorikonazol på erytromycin och azitromycin är inte känd.	Ingen dosjustering
Mykofenolsyra (1 g engångsdos) [UDP-glukuronyltransferas-substrat]	Mykofenolsyra C_{max} ↔ Mykofenolsyra AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Kortikosteroider Prednisolon (60 mg engångsdos) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon C_{max} ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosjustering Patienter som får långtidsbehandling med

		vorikonazol och kortikosteroider (inklusive inhalede kortikosteroider, t.ex. budesonid och intranasala kortikosteroider) bör övervakas noggrant beträffande binjurebarksdysfunktion, både under behandling och när vorikonazol sätts ut (se avsnitt 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) [höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data för behandling av gravida kvinnor med vorikonazol saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Voriconazole Fresenius Kabi ska inte användas under graviditet annat än om nyttan för modern klart uppväger den potentiella risken för fostret.

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska alltid använda effektiv preventivmetod under behandlingen.

Amning

Det är inte undersökt huruvida vorikonazol utsöndras i modersmjölk. Amning måste upphöra vid insättandet av behandling med Voriconazole Fresenius Kabi.

Fertilitet

Ingen försämring avseende fertilitet har visats i djurstudier på han- och honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vorikonazol har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det kan orsaka övergående och reversibla synförändringar, inklusive dimsyn, förändrad/förhöjd synförmåga och/eller fotofobi. Patienterna ska undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att köra bil eller använda maskiner medan de upplever dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen hos vorikonazol hos vuxna baseras på en integrerad säkerhetsdatabas med mer än 2 000 försökspersoner (inklusive 1 603 vuxna patienter i terapeutiska prövningar och ytterligare 270 vuxna i profylaxprövningar). Detta representerar en heterogen population som innefattar patienter med hematologisk malignitet, hiv-infekterade patienter med esofageal candidiasis och refraktära svampinfektioner, icke-neutropena patienter med candidemi eller aspergillos samt friska frivilliga försökspersoner.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades var synnedbättning, feber, hudutslag, kräkningar, illamående, diarré, huvudvärk, perifert ödem, onormala leverfunktionsvärden, respiratorisk distress

och buksmärtor.

Biverkningarna var vanligen milda till måttliga. Inga kliniskt signifikanta skillnader kunde iaktas när säkerhetsuppgifterna analyserades med avseende på ålder, ras eller kön.

Tabell över biverkningar

Då majoriteten av studierna var öppna, visar nedanstående tabell alla biverkningar oavsett kausalitet och deras frekvenskategorier hos 1 873 vuxna från poolade terapeutiska (1 603) och profylaktiska (270) studier, indelade efter organklass.

Frekvensen uttrycks som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Biverkningar rapporterade hos patienter som fått vorikonazol:

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		sinuit	pseudomembranös kolit		
Neoplasier benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					skivepitelcancer (<u>inklusive kutana SCC in situ</u> , eller Bowens sjukdom) *
Blodet och lymfsystemet		agranulocytos ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi	benmärgssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminerad intravaskulär koagulation	
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktoid reaktion	
Endokrina systemet			binjureinsufficiens, hypotyroidism	hypertyroidism	
Metabolism och nutrition	perifert ödem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi			
Psykiska störningar		depression, hallucinationer, ångest, sömnlöshet, agitation, förvirring			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	krampanfall, synkope, tremor, muskelhypertoni ³ , parestesi, sömnlöshet, yrsel	hjärnödem, encefalopati ⁴ , extrapyramidal-symtom ⁵ , perifer neuropati, ataxi,	hepatisk encefalopati, Guillain-Barres syndrom, nystagmus	

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			hypoestesi, smakrubbing		
Ögon	synnedsättning ⁶	näthinneblödning	synnervsstörning ⁷ , papillödem ⁸ , okulogyr kris, diplopi, sklerit, blefarit	optisk atrofi, hornhinnegrumling	
Öron och balansorgan			hypoakusi, vertigo, tinnitus		
Hjärtat		supraventrikulär arytm, takykardi, bradykardi	kammarflimmer, ventrikulära extrasystolier, ventrikulär takykardi, förlängning av QT-intervallet på EKG, supraventrikulär takykardi	torsades de pointes, totalt AV-block, grenblock, nodal arytm	
Blodkärl		hypotoni, flebit	tromboflebit, lymfangit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	respiratorisk distress ⁹	akut respiratoriskt distressyndrom, lungödem			
Magtarmkanalen	diarré, kräkningar, magsmärtor, illamående	keilit, dyspepsi, förstoppning, gingivit	peritonit, pankreatit, tungödem, duodenit, gastroenterit, glossit		
Lever och gallvägar	onormala leverfunktionsvärden	gulsot, kolestatisk gulsot, hepatit ¹⁰	leversvikt, förstorad lever, kolecystit, kolelitiasis		
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	exfoliativ dermatit, alopeci, makulopapulösa hudutslag, pruritus, erytem	Stevens-Johnsons syndrom ⁸ , fototoxicitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatit, papulöst hudutslag, makulärt hudutslag, eksem	toxisk epidermal nekrolys ⁸ , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ⁸ , angioödem, aktinisk keratos*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis,	kutan lupus erythematosus*, fräknar*, lentigo*

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				läkemedelsutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ryggsmärtor	artrit		periostit*
Njurar och urinvägar		akut njursvikt, hematuri	tubulär njurnekros, proteinuri, nefrit		
Allmänna symptom och symptom vid administreringstilläget	feber	bröstmärta, ansiktsödem ¹¹ , asteni, frossa	reaktion vid infusionsstället, influensaliknande sjukdom		
Undersökningar		förhöjt blodkreatinin	förhöjt urea, förhöjda kolesterolvärden		

*Biverkningar som har identifierats efter marknadsintroduktion.

¹ Inkluderar febril neutropeni och neutropeni.

² Inkluderar immunologisk trombocytopen purpura.

³ Inkluderar nackstelhet och tetani.

⁴ Inkluderar hypoxisk-ischemisk encefalopati och metabol encefalopati.

⁵ Inkluderar akatisi och parkinsonism.

⁶ Se stycket ”Synnedsättningar” i avsnitt 4.8.

⁷ Långvarig optikusneurit har rapporterats efter marknadsintroduktion. Se avsnitt 4.4.

⁸ Se avsnitt 4.4.

⁹ Inkluderar dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.

¹⁰ Inkluderar läkemedelsinducerad leverskada, toxisk hepatit, levercellsskada och levertoxicitet.

¹¹ Inkluderar periorbitalt ödem, läppödem och munödem.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Synnedsättningar

I kliniska studier var synnedsättning med vorikonazol (inkluderande dimsyn, ljusskygghet, kloropsi, kromatopsi, färgblindhet, cyanopsi, ögonstörning, halofenomen, nattblindhet, oscillopsi, fotopsi, flimmerskotom, nedsatt synskärpa, förstärkt synupplevelse av ljus, synfältsdefekt, glaskroppsgrumlingar och xantopsi) mycket vanliga. Dessa synnedsättningar var övergående och fullständigt reversibla, merparten gick spontant över inom 60 minuter och inga kliniskt signifikanta långtidseffekter av synen observerades. Det fanns belägg för att de mildras vid upprepad dosering av vorikonazol. Synnedsättningarna var vanligtvis milda, resulterade sällan i avbrytande av behandlingen och sattes inte i samband med långtidseffekter. Synnedsättningar kan tänkas ha ett samband med högre plasmakoncentrationer och/eller doser.

Verkningsmekanismen är oklar, men reaktionen sker med stor sannolikhet i retina. I en studie på friska frivilliga av vorikonazols inverkan på retinafunktionen, orsakade vorikonazol en minskning av elektroretinogram (ERG)-vågornas amplitud. ERG mäter elektriska strömmar i retina. Någon förändring av ERG under 29 dagars behandling noterades inte och samtliga förändringar var helt reversibla efter utsättande av vorikonazol.

Förekomst av långvariga synförändringar har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

Hudreaktioner

Hudreaktioner var mycket vanliga hos patienter som behandlats med vorikonazol i kliniska prövningar. Dessa patienter hade dock allvarliga bakomliggande sjukdomar och behandlades med ett flertal andra läkemedel samtidigt. Svårighetsgraden av merparten av hudutslagen var mild till måttlig. Patienter har utvecklat svåra kutana biverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (mindre vanligt), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (sällsynt), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (sällsynt) samt erytema multiforme (sällsynt) vid behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.4).

Om en patient utvecklar hudutslag ska denne observeras noga och vorikonazol ska sättas ut om hudförändringarna förvärras. Vid framförallt långtidsbehandling har fotosensitivitetsreaktioner rapporterats, såsom fräknar, lentigo och aktinisk keratos (se avsnitt 4.4).

Skivepitelcancer i huden har rapporterats hos patienter som behandlats med vorikonazol under längre perioder, mekanismen bakom detta har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Leverfunktionsprover

Den sammanlagda incidensen av transaminasförhöjningar $> 3 \times \text{ULN}$ (inte nödvändigtvis en biverkning) i det kliniska programmet med vorikonazol var 18,0 % (319/1 768) hos vuxna och 25,8 % (73/283) hos pediatrika patienter som fått vorikonazol för poolad terapeutisk eller profylaktisk användning. Avvikelse i leverfunktionsprover kan eventuellt sättas i samband med högre plasmakoncentrationer och/eller doser. Merparten av de onormala leverfunktionsproverna återgick till det normala under behandlingen utan dosjustering, eller efter dosjustering inkluderande avbrytande av behandlingen.

Vorikonazol har satts i samband med allvarliga fall av levertoxicitet hos patienter med andra allvarliga bakomliggande tillstånd. Dessa inkluderar fall av ikterus, hepatit och leversvikt som lett till döden (se avsnitt 4.4).

Infusionsrelaterade reaktioner

Under infusion med den intravenösa formen av vorikonazol hos friska försökspersoner inträffade anafylaktoida reaktioner, inklusive rodnad, feber, svettning, takykardi, tryck över bröstet, dyspné, svindel, illamående, pruritus och utslag. Symtomen uppträdde omedelbart efter att infusionen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Profylax

I en öppen, jämförande multicenterstudie som jämförde vorikonazol och itrakonazol som primärprofylax hos vuxna och tonåriga mottagare av allogent HSCT utan påvisad eller trolig IFI, rapporterades permanent utsättning av vorikonazol på grund av biverkningar hos 39,3 % av försökspersonerna jämfört med 39,6 % av försökspersonerna i itrakonazolarmen. Behandlingsrelaterade leverbiverkningar ledde till permanent utsättning av studieläkemedlet för 50 försökspersoner (21,4 %) behandlade med vorikonazol och för 18 försökspersoner (7,1 %) som behandlades med itrakonazol.

Pediatrik population

Säkerheten av vorikonazol har studerats på 288 barn, 2 till < 12 år gamla (169) och 12 till < 18 år gamla (119) som fått vorikonazol som profylax (183) och som behandling (105) i kliniska prövningar. Säkerheten av vorikonazol undersöktes även på ytterligare 158 barn, 2 till < 12 år gamla i compassionate use-program. Säkerhetsprofilen för barn liknade generellt den sedd hos vuxna. Hos pediatrika patienter sågs en tendens till högre frekvens av förhöjda leverenzymvärden, rapporterade

som biverkningar i kliniska prövningar, jämfört med vuxna (14,2 % förhöjda transaminasvärden hos barn jämfört med 5,3 % hos vuxna). Data efter marknadsintroduktion tyder på en högre incidens för hudreaktioner (särskilt erytem) i barnpopulationen jämfört med vuxna. Hos de 22 patienter yngre än två år som behandlades med vorikonazol i ett compassionate use-program, rapporterades följande biverkningar (för vilka samband med vorikonazol inte kan uteslutas): fotosensitivetsreaktion (1), arytm (1), pankreatit (1), förhöjda bilirubinvärden (1), förhöjda leverenzymvärden (1), hudutslag, och papillödem (1). Fall av pankreatit hos barn har rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I kliniska studier inträffade 3 fall av oavsiktlig överdosering. Samtliga fall inträffade hos barn, som fick upp till 5 gånger den rekommenderade intravenösa dosen av vorikonazol. En enstaka biverkan rapporterades, vilket var fotofobi som varade i 10 minuter.

Det finns ingen känd antidot mot vorikonazol.

Vorikonazol hemodialyseras med en clearance av 121 ml/min. Den intravenösa vehikeln, hydroxietylpropylbetadex, hemodialyseras med ett clearance på $37,5 \pm 24$ ml/min. Vid en överdos kan hemodialys bidra till att avlägsna vorikonazol och hydroxietylpropylbetadex ur kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02A C03

Verkningsmekanism

Vorikonazol är ett antimykotikum av triazoltyp. Den primära verkningsmekanismen är hämning av svampens CYP450-medierade 14-alfa-lanosteroldemetivering, som är ett viktigt steg i biosyntesen av ergosterol. Ackumulering av 14-alfa-metylsteroler står i relation till efterföljande brist på ergosterol i svampens cellmembran och kan vara orsaken till vorikonazols antimykotiska aktivitet. Vorikonazol har visat sig vara mer selektivt för mykotiska CYP450-enzymmer än för olika CYP450-enzymssystem hos däggdjur.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

I 10 terapeutiska prövningar var medianen för genomsnitts- och maximumplasmakoncentrationerna hos enskilda försökspersoner i studierna 2 425 ng/ml (kvartilavstånd 1 193–4 380 ng/ml) respektive 3 742 ng/ml (kvartilavstånd 2 027–6 302 ng/ml). Man fann inget positivt samband mellan den genomsnittliga, maximala eller minimala plasmakoncentrationen av vorikonazol och effekt i terapeutiska prövningar och detta förhållande har inte undersökts i profylaktiska studier.

Farmakokinetiska-farmakodynamiska analyser av data från kliniska prövningar identifierade positiva samband mellan plasmakoncentrationer av vorikonazol och såväl onormala leverfunktionsvärden som synstörningar. Dosjusteringar i profylaxstudier har inte undersökts.

Klinisk effekt och säkerhet

In vitro uppvisar vorikonazol bredspektrumaktivitet med antimykotisk aktivitet mot *Candida*-arter (inklusive flukonazolresistenta *C. krusei* och resistenta stammar av *C. glabrata* och *C. albicans*) samt fungicid aktivitet mot alla *Aspergillus*-arter som testats. Vorikonazol visar också fungicid aktivitet *in vitro* mot uppseglande svamppatogener, inklusive t ex *Scedosporium* eller *Fusarium*, vilka har begränsad känslighet mot existerande antimykotiska medel.

Klinisk effekt (definierad som partiellt eller fullständigt svar) har visats för infektioner orsakade av *Aspergillus* spp inklusive *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp inkluderande *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis* och ett begränsat antal av *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, och *C. guilliermondi*, *Scedosporium* spp inkluderande *S. apiospermum*, *S. prolificans* och *Fusarium* spp.

Andra behandlade svampinfektioner (ofta med antingen partiellt eller fullständigt svar) inkluderade enstaka fall av infektioner med *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. inklusive *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, och *Trichosporon* spp inklusive *T. beigelii*.

Aktivitet *in vitro* mot kliniska isolat har observerats för *Acremonium* spp, *Alternaria* spp, *Bipolaris* spp, *Cladophialophora* spp, *Histoplasma capsulatum*, där de flesta stammarna hämmades av koncentrationer av vorikonazol i området 0,05–2 mikrog/ml.

Aktivitet *in vitro* har visats mot följande patogener, men den kliniska signifikansen är inte känd: *Curvularia* spp och *Sporothrix* spp.

Brytpunkter

Prover för svampkultur och andra relevanta laboratorieundersökningar (serologi, histopatologi) bör tas innan behandling, för att isolera och identifiera de organismer som orsakar infektionen. Behandling kan påbörjas innan resultaten av kulturer och andra laboratorieundersökningar är kända, men så snart dessa resultat finns tillgängliga bör behandlingen mot infektionen anpassas därefter.

Arter mest förekommande vid humana infektioner innefattar *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* och *C. krusei* vilka alla vanligtvis uppvisar minsta inhibitoriska koncentration (MIC) mindre än 1 mg/l för vorikonazol.

Dock är aktiviteten *in vitro* för vorikonazol mot *Candida*-arter inte konstant. Exempelvis för *C. glabrata* är minsta inhibitoriska koncentration (MIC) för vorikonazol hos flukonazolresistenta isolat proportionellt högre än för flukonazolkänsliga isolat. Därför ska alltid försök göras att identifiera *Candida* på artnivå. Om antimykotiskt känslighetstest finns tillgängligt kan MIC-resultatet tolkas genom att använda brytpunktskriterier fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST-brytpunkter

Antimykotikum	MIC-brytpunkt (mg/l)	Kommentarer på I-kategorin
---------------	----------------------	----------------------------

	≤ S (känslig, standarddoser)	> R (resistent)	ATU	
Candida-arter¹				4 mg/kg i.v. två gånger dagligen
<i>Candida albicans</i> ²	0,06	0,25	-	
<i>Candida dubliniensis</i> ²	0,06	0,25	-	
<i>Candida tropicalis</i> ²	0,125	0,125	-	
<i>Candida parapsilosis</i> ²	0,125	0,125	-	
<i>Candida glabrata</i>	otillräcklig evidens		-	
<i>Candida krusei</i>	otillräcklig evidens		-	
<i>Candida guilliermondii</i> ³	otillräcklig evidens		-	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	otillräcklig evidens		-	
Icke-artrelaterade brytpunkter för <i>Candida</i> ⁴	otillräcklig evidens			
Aspergillus-arter⁵				-
<i>A. flavus</i> ⁶	otillräcklig evidens			
<i>A. fumigatus</i>	1	1	2 ⁷	
<i>A. nidulans</i>	1	1	2 ⁷	
<i>A. niger</i> ⁶	otillräcklig evidens			
<i>A. terreus</i> ⁶	otillräcklig evidens			
Icke-artrelaterade brytpunkter ⁸	otillräcklig evidens			

¹ För *Candida* introduceras I-kategorin för att tydliggöra att den ökade exponeringen som erhålls genom i.v. dosering är tillräcklig (potentiellt bekräftad genom koncentrationsbestämning av läkemedel). Det finns inte tillräcklig information tillgänglig för behandlingssvar med vorikonazol vid infektioner orsakade av *Candida*-isolat med högre MIC-värden.

² Stammar med MIC-värden över brytpunkt för S (känslig) / I (intermediärt känslig) är ovanliga eller har ännu ej rapporterats. Identifikation och antimikrobiellt känslighetstest av ett sådant isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste det skickas till ett referenslaboratorium. Tills det finns evidens gällande kliniskt svar för bekräftade isolat med MIC över nuvarande brytpunkt för resistens bör de rapporteras som resistent. Ett kliniskt svar på 76 % uppnåddes vid infektioner orsakade av arter som nämns nedan när MIC-värdena var lägre än eller lika med epidemiologiska ”cut-off-värden”. Därför anses vildtyppopulationer av *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis* vara känsliga vid standarddosering.

³ ECOFF (epidemiologiskt cut-off-värde) för dessa arter är generellt högre än för *C. albicans*.

⁴ Icke-artrelaterade brytpunkter har huvudsakligen fastställts genom PK/PD-data och är oberoende av MIC-distribution av specifika *Candida*-arter. De är endast avsedda att användas för organismer som inte har specifika brytpunkter.

⁵ Övervakning av dalvärden för azolkoncentrationen hos patienter som behandlas för svampinfektion är rekommenderat.

⁶ ECOFF-värdena för dessa arter är generellt en tvåstegsspädning högre än för *A. fumigatus*.

⁷ Rapportera som R med följande kommentar: ”I vissa kliniska situationer (icke-invasiva infektionsformer) kan vorikonazol användas förutsatt att tillräcklig exponering säkerställs”.

⁸ Icke-artrelaterade brytpunkter har inte fastställts.

Klinisk erfarenhet

Klinisk effekt i detta avsnitt definieras som fullständig eller partiell utläkning.

Aspergillus-infektioner – effekt hos aspergillus-patienter med dålig prognos

Vorikonazol har fungicid aktivitet mot *Aspergillus* spp. *in vitro*. Effekt och överlevnadsfördel visades för vorikonazol i förhållande till konventionellt amfotericin B vid behandling av akut invasiv

aspergillos i en öppen, randomiserad multicenterstudie av 277 immunsupprimerade patienter vid behandling i 12 veckor.

Vorikonazol administrerades intravenöst med en laddningsdos på 6 mg/kg var 12:e timme under de första 24 timmarna följt av en underhållsdos på 4 mg/kg var 12:e timme i minst sju dagar.

Behandlingen kunde sedan överföras till den orala formuleringen med en dos på 200 mg var 12:e timme. Mediantiden för i.v.-behandlingen med vorikonazol var 10 dagar (intervall 2–85 dagar). Efter i.v.-behandling med vorikonazol var mediantiden för peroral vorikonazolbehandling 76 dagar (2–232 dagar)

Ett tillfredsställande globalt svar (fullständig eller partiell resolution av alla tillhörande symtom, radiologiska/bronkoskopiska avvikelser som förekom vid randomisering) sågs hos 53 % av de vorikonazolbehandlade patienterna jämfört med 31 % av patienterna behandlade med jämförelsepreparatet. Överlevnadsfrekvensen vid 84 dagar var statistiskt signifikant högre för patienter behandlade med vorikonazol i förhållande till jämförelsepreparatet och en kliniskt och statistiskt signifikant fördel för vorikonazol visades för både tid till död och tid till avbrytande av behandlingen beroende på biverkningar.

Denna studie bekräftade fynd från en tidigare prospektivt designad studie där man fick ett positivt utfall för försökspersoner med riskfaktorer som gav dålig prognos, inkluderande transplanterat-mot-värdsjukdom och framför allt cerebrala infektioner (normalt förenat med nära 100 % mortalitet).

Studierna inkluderade cerebral, sinus-, pulmonar och disseminerad aspergillos hos patienter med benmärgstransplantation, solida organtransplantat, hematologisk malignitet, cancer eller AIDS.

Candidemi hos patienter utan neutropeni

Effekten av vorikonazol jämfört med en behandling med amfotericin B följt av flukonazol som primär behandling vid candidemi har visats i en öppen jämförande studie. 370 patienter (äldre än 12 år), utan neutropeni och med dokumenterad växt av candida i blodet inkluderades, och av dessa behandlades 248 med vorikonazol. 9 patienter i vorikonazolgruppen och 5 i gruppen som gavs amfotericin B följt av flukonazol hade också laborieverifierad djup svampinfektion. Patienter med njurinsufficiens uteslöts ur studien. Medianbehandlingstiden var 15 dagar i båda behandlingsgrupperna. I den primära analysen bedömdes behandlingssvaret av en utvärderingsgrupp (Data review committee-DRC) utan kännedom om vilket läkemedel som givits. Positivt svar definierades som att samtliga kliniska infektionstecken försvunnit eller förbättrats och att Candida hade eradikerats från blodet och alla infekterade djupa vävnader 12 veckor efter behandlingens avslutande (End of treatment-EOT). Patienter som inte kunde följas upp efter 12 veckor bedömdes som behandlingsmisslyckanden. Vid denna analys sågs ett positivt svar hos 41 % av patienterna, lika i båda behandlingsarmarna.

I en sekundäranalys som använde DRC-bedömningar vid sista tillgängliga tidpunkt (EOT, eller 2,6 eller 12 veckor efter EOT) uppnåddes ett positivt svar hos 65 % respektive 71 % i vorikonazolgruppen och gruppen med amfotericin B följt av flukonazol.

Den kliniska prövarens bedömning av lyckat utfall vid respektive tidpunkt visas i tabellen.

<u>Tidpunkt</u>	<u>Vorikonazol (n=248)</u>	<u>Amfotericin B -> flukonazol (n=122)</u>
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)
2 veckor efter EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 veckor efter EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 veckor efter EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

Allvarliga behandlingsresistenta Candida-infektioner

Studien inkluderade 55 patienter med allvarliga behandlingsresistenta systemiska Candida-infektioner (inklusive disseminerad candidemi och andra invasiva Candida-infektioner) där tidigare antimykotisk

behandling framförallt med flukonazol, hade varit ineffektiv. Klinisk effekt sågs hos 24 patienter (15 fullständiga, 9 partiella svar). Vid infektioner av flukonazolresistenta icke-*albicans*-arter, sågs klinisk effekt hos 3/3 *C. krusei*-infektioner (3 fullständiga svar) och 6/8 *C. glabrata*-infektioner (5 fullständiga, 1 partiellt svar). Dessa kliniska effektdata stöds av begränsade känslighetsdata.

Scedosporium- och Fusarium-infektioner

Vorikonazol visades ha effekt mot följande sällsynta svamppatogener:

Scedosporium spp.: Positivt svar på vorikonazolbehandling sågs hos 16 (6 fullständiga, 10 partiella svar) av 28 patienter infekterade med *S. apiospermum* och hos 2 (båda partiella svar) av 7 patienter infekterade med *S. prolificans*. Dessutom sågs ett positivt svar hos 1 av 3 patienter med infektioner orsakade av mer än en organism, inklusive *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (3 fullständiga, 4 partiella svar) av 17 patienter behandlades framgångsrikt med vorikonazol. Av dessa 7 patienter hade 3 en ögoninfektion, en hade en sinusit och 3 hade disseminerad infektion. Ytterligare 4 patienter med fusarios hade en infektion som orsakats av flera organismer, 2 av dessa patienter uppnådde ett bra behandlingsresultat.

Majoriteten av patienterna som fått vorikonazolbehandling mot de ovan nämnda sällsynta infektionerna var intoleranta eller refraktära mot tidigare antimykotisk behandling.

Primärprofylax av invasiva svampinfektioner – effekt hos mottagare av HSCT utan tidigare påvisad eller trolig IFI

Vorikonazol jämfördes med itrakonazol som primärprofylax i en öppen, jämförande multicenterstudie av vuxna och tonåriga mottagare av HSCT utan tidigare påvisad eller trolig IFI. Framgångsrik profylax definierades som förmåga att fortsätta profylaktisk användning av studieläkemedlet i 100 dagar efter HSCT (utan avbrott > 14 dagar) och överlevnad utan påvisad eller trolig IFI i 180 dagar efter HSCT. Den modifierade intent-to-treat-(MITT)-gruppen omfattade 465 mottagare av allogent HSCT varav 45 % hade AML. 58 % av samtliga patienter genomgick myeloablative konditioneringsregimer. Profylax med studieläkemedlet sattes in omedelbart efter HSCT; 224 fick vorikonazol och 241 fick itrakonazol. Mediandurationen av profylax med studieläkemedlet var 96 dagar för vorikonazol och 68 dagar för itrakonazol i MITT-gruppen.

Framgångsfrekvens och sekundära effektmått visas i tabellen nedan:

Studiens effektmått	Vorikonazol n=224	Itrakonazol n=241	Skillnad i andelar och 95 % konfidsintervall (KI)	p-värde
Framgång dag 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %) **	0,0002**
Framgång dag 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %) **	0,0006**
Slutfört minst 100 dagars profylax med studieläkemedlet	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Överlevnad till dag 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Utvecklade påvisad eller trolig IFI till dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Utvecklade påvisad eller trolig IFI till dag 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Utvecklade påvisad eller trolig IFI under profylax med studieläkemedlet	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Primärt effektmått för studien

** Skillnad i andelar, 95 % KI och p-värden erhållna efter justering för randomisering

Frekvensen av genombrotts-IFI dag 180 och det primära effektmåttet i studien, som är framgång dag 180 för patienter med AML respektive myeloablative konditioneringsregimer, visas i tabellen nedan:

AML

Studiens effektmått	Vorikonazol n=98	Itrakonazol n=109	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (KI)
Genombrotts-IFI – dag 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %)**
Framgång dag 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Studiens primära effektmått

** Användning av en marginal på 5 %, ”non-inferiority” visas

***Skillnad i andelar, 95 % KI beräknade efter justering för randomisering

Myeloablative konditioneringsregimer

Studiens effektmått	Vorikonazol n=125	Itrakonazol n=143	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (KI)
Genombrotts-IFI – dag 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %)**
Framgång dag 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Studiens primära effektmått

** Användning av en marginal på 5 %, ”non-inferiority” visas

***Skillnad i andelar, 95 % KI beräknade efter justering för randomisering

Sekundärprofylax av IFI – effekt hos HSCT-mottagare med tidigare påvisad eller trolig IFI

Vorikonazol undersöktes som sekundärprofylax i en öppen, icke-jämförande multicenterstudie på vuxna HSCT-mottagare med tidigare påvisad eller trolig IFI. Det primära effektmåttet var frekvens av påvisad eller trolig IFI under det första året efter HSCT. MITT-gruppen omfattade 40 patienter med tidigare IFI, varav 31 med aspergillos, 5 med candidiasis och 4 med andra IFI. Mediandurationen av profylax med studieläkemedlet var 95,5 dagar i MITT-gruppen.

Påvisad eller trolig IFI utvecklades hos 7,5 % (3/40) av patienterna under det första året efter HSCT, varav en candidemi, en scedosporios (båda recidiv av tidigare IFI) och en zygomycos.

Överlevnadsfrekvensen dag 180 var 80,0 % (32/40) och var efter 1 år 70,0 % (28/40).

Behandlingsduration

I kliniska studier fick 705 patienter behandling med vorikonazol i mer än 12 veckor, varav 164 patienter fick vorikonazol i mer än 6 månader.

Pediatrik population

53 barn i åldrarna 2 till < 18 år behandlades med vorikonazol i två prospektiva, öppna, icke-jämförande, kliniska multicenterprövningar. En studie rekryterade 31 patienter med möjlig, påvisad eller trolig invasiv aspergillos (IA), varav 14 patienter hade påvisad eller trolig IA och ingick i MITT- effektanalyserna. Den andra studien rekryterade 22 patienter med invasiv candidiasis inklusive candidemi (ICC) och esofageal candidiasis (EC) som krävde antingen primär eller räddande behandling, varav 17 ingick i

MITT-effektanalyserna. För patienterna med IA var den totala globala svarsfrekvensen 64,3 % (9/14) efter 6 veckor, den globala svarsfrekvensen var 40 % (2/5) för patienterna i åldrarna 2 till < 12 år och 77,8 % (7/9) för patienterna i åldrarna 12 till < 18 år. För patienterna med ICC var den globala svarsfrekvensen vid EOT 85,7 % (6/7) och för patienterna med EC var den globala svarsfrekvensen 70 % (7/10) vid EOT. Den totala svarsfrekvensen (ICC i kombination med EC) var 88,9 % (8/9) för patienterna i åldrarna 2 till < 12 år och 62,5 % (5/8) för patienterna i åldrarna 12 till < 18 år.

Kliniska studier av QTc-intervall

En placebokontrollerad, randomiserad crossover-studie med engångsdos utfördes på friska frivilliga för att studera effekt på QTc-intervall efter tre orala doser av vorikonazol och ketokonazol. Efter administrering av 800, 1 200 och 1 600 mg vorikonazol var den i medeltal maximala ökningen av QTc, justerat för placebo, 5,1, 4,8 respektive 8,2 msek. För ketokonazol 800 mg var ökningen 7,0 msek. Ingen patient i någon grupp erhöll en ökning av QTc som var ≥ 60 msek från baslinjen. Ingen patient erhöll ett intervall som överskred den eventuellt kliniskt relevanta tröskeln på 500 msek.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos vorikonazol har karaktäriserats hos friska frivilliga försökspersoner, specifika populationer och patienter. Vid oral administrering av 200 mg eller 300 mg två gånger dagligen i 14 dagar hos patienter med risk för aspergillos (framför allt patienter med maligna neoplasmer av lymfatisk eller hematopoetisk vävnad) överensstämde de observerade farmakokinetiska egenskaperna snabb och jämn absorption, ackumulering och icke-linjär farmakokinetik med de som setts hos friska försökspersoner.

Farmakokinetiken hos vorikonazol är icke-linjär beroende på mättnad av metaboliseringen. En proportionellt större ökning av exponering ses med ökande dos. Det beräknas att en ökning av den perorala dosen från 200 mg två gånger dagligen till 300 mg två gånger dagligen, i genomsnitt leder till en 2,5-faldig ökning i exponering (AUC_{τ}). Den orala underhållsdosen på 200 mg (eller 100 mg för patienter under 40 kg) ger en liknande vorikonazolexponering som intravenös vorikonazol 3 mg/kg. En 300 mg (eller 150 mg för patienter under 40 kg) oral underhållsdos ger en liknande vorikonazolexponering som intravenös 4 mg/kg. När den rekommenderade intravenösa eller perorala laddningsdosen administreras, uppnås plasmakoncentrationer nära steady-state inom de första 24 timmarna. Vid en upprepade dosering två gånger dagligen, utan laddningsdos, sker en ackumulering med steady-state plasmakoncentrationer av vorikonazol uppnådda senast dag 6, hos större delen av försökspersonerna.

Långtidssäkerhet för hydroxipropylbetadex i människa är begränsad till 21 dagar (250 mg/kg/dag).

Absorption

Vorikonazol absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) uppnås 1–2 timmar efter given dos. Den absoluta biotillgängligheten av vorikonazol uppskattas till 96 % vid oral administrering. När upprepade doser av vorikonazol ges tillsammans med föda med ett högt fettinnehåll minskar C_{max} och AUC_{τ} med 34 % respektive 24 %. Absorptionen av vorikonazol påverkas inte av förändringar i magsäckens pH.

Distribution

Vorikonazols distributionsvolym vid steady-state uppskattas till 4,6 l/kg, vilket tyder på omfattande distribution till vävnad. Plasmaproteinbindningen uppskattas till 58 %.

Prover på cerebrospinalvätska från 8 patienter i compassionate use-program visade detekterbara koncentrationer av vorikonazol hos samtliga patienter.

Metabolism

Studier *in vitro* visar att vorikonazol metaboliseras av leverns cytokrom P450-isoenzymer CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A4.

Den interindividuella variabiliteten för vorikonazols farmakokinetik är hög.

Studier *in vivo* indikerar att CYP2C19 är signifikant involverat i metabolismen av vorikonazol. Detta enzym uppvisar genetisk polymorfism. Till exempel kan 15–20 % av den asiatiska befolkningen förväntas vara långsamma metaboliserare. För kaukasier och svarta är prevalensen av långsamma metaboliserare 3–5 %. Studier som har genomförts hos kaukasiska och japanska friska försökspersoner har visat att långsamma metaboliserare i genomsnitt har 4 gånger högre exponering av vorikonazol ($AUC\tau$) än motsvarande homozygota snabba metaboliserare. Försökspersoner som är heterozygota snabba metaboliserare har i genomsnitt 2 gånger högre exponering av vorikonazol än motsvarande homozygota snabba metaboliserare.

Den huvudsakliga metaboliten av vorikonazol är N-oxiden, som utgör 72 % av cirkulerande radioaktivt märkta metaboliter i plasma. Den här metaboliten har minimal antitumöraktivitet och förväntas inte bidra till den samlade effekten av vorikonazol.

Eliminering

Vorikonazol elimineras via hepatisk metabolism. Mindre än 2 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen.

Efter administrering av en radioaktivt märkt dos av vorikonazol återfinns ca 80 % av radioaktiviteten i urinen efter upprepad intravenös dosering och 83 % efter upprepad peroral dosering. Merparten (> 94 %) av den totala radioaktiviteten utsöndras under de första 96 timmarna efter både oral och intravenös administrering.

Den terminala halveringstiden för vorikonazol är dosberoende och är ca 6 timmar vid 200 mg (peroralt). På grund av den icke-linjära farmakokinetiken är den terminala halveringstiden inte användbar för att förutsäga ackumulering eller eliminering av vorikonazol.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Kön

I en studie med upprepad peroral dosering var C_{max} och $AUC\tau$ 83 % respektive 113 % högre hos friska unga kvinnor än hos friska unga män (18–45 år). I samma studie sågs inga signifikanta skillnader i C_{max} och $AUC\tau$ mellan friska äldre män och friska äldre kvinnor (≥ 65 år).

I det kliniska programmet gjordes ingen dosjustering baserat på kön. Säkerhetsprofilen och plasmakoncentrationerna som sågs hos manliga och kvinnliga patienter var likartade. Ingen dosjustering baserat på kön är därför nödvändig.

Äldre

I en studie med upprepad peroral dosering var C_{max} och $AUC\tau$ hos friska äldre män (≥ 65 år) 61 % respektive 86 % högre än hos friska unga män (18–45 år). Inga signifikanta skillnader i C_{max} och $AUC\tau$ sågs mellan friska äldre kvinnor (≥ 65 år) och friska unga kvinnor (18–45 år).

I de terapeutiska studierna gjordes ingen dosjustering baserat på ålder. Ett samband mellan plasmakoncentration och ålder observerades. Vorikonazols säkerhetsprofil hos unga och äldre patienter var likartad och därför behövs ingen dosjustering för äldre (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Den rekommenderade dosen till barn och ungdomar är baserad på en populationsfarmakokinetisk analys av data från 112 immunsupprimerade barn, 2 till < 12 år och 26 immunsupprimerade ungdomar i åldern 12 till < 17 år. Flera olika intravenösa doser på 3, 4, 6, 7 och 8 mg/kg två gånger dagligen och flera olika orala doser (med pulver till oral suspension) på 4 mg/kg, 6 mg/kg och 200 mg två gånger dagligen har utvärderats i 3 pediatrika farmakokinetiska studier. Intravenös laddningsdos av 6 mg/kg i.v. två gånger dagligen dag 1 följt av 4 mg/kg i.v. två gånger dagligen och 300 mg orala tabletter två gånger dagligen har utvärderats i en farmakokinetisk studie på ungdomar. Större variabilitet mellan individer observerades hos barn jämfört med vuxna.

En jämförelse av barns respektive vuxnas populationsfarmakokinetiska data indikerar att den förväntade totala exponeringen (AUC_{τ}) hos barn efter administrering med en 9 mg/kg i.v. laddningsdos var jämförbar med den hos vuxna efter en 6 mg/kg i.v. laddningsdos. Den förväntade totala exponeringen i barn efter intravenösa underhållsdoser på 4 och 8 mg/kg två gånger dagligen var jämförbar med de hos vuxna efter 3 och 4 mg/kg i.v. två gånger dagligen, respektive. Den förutspådda totala exponeringen hos barn efter en oral underhållsdos på 9 mg/kg (maximalt 350 mg) två gånger dagligen var jämförbar med den hos vuxna efter 200 mg oralt två gånger dagligen. En 8 mg/kg intravenös dos ger en exponering av vorikonazol som är cirka två gånger högre än en 9 mg/kg oral dos.

Den högre intravenösa underhållsdosen till barn i förhållande till vuxna reflekterar den högre elimineringskapaciteten hos barn på grund av en större kvot levermassa i förhållande till kroppsmassa. Oral biotillgänglighet kan dock vara begränsad hos barn med malabsorption och mycket låg kroppsvikt för sin ålder. I sådana fall rekommenderas intravenös administrering av vorikonazol.

Exponeringar av vorikonazol hos majoriteten av de unga patienterna var jämförbar med de hos vuxna som fått samma dosering. Dock har en lägre exponering av vorikonazol observerats hos vissa unga ungdomar med låg kroppsvikt jämfört med vuxna. Det är troligt att dessa patienter kan metabolisera vorikonazol mer likt barn än vuxna. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys bör 12- till 14-åriga ungdomar som väger mindre än 50 kg få barndoser (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

I en studie med en peroral engångsdos (200 mg) till försökspersoner med normal njurfunktion eller lätt (kreatininclearance 41–60 ml/min) till kraftig (kreatininclearance <20 ml/min) njurfunktionsnedsättning, påverkades farmakokinetiken hos vorikonazol inte signifikant av nedsatt njurfunktion. Plasmaproteinbindningen av vorikonazol var likartad hos försökspersoner med olika grad av nedsatt njurfunktion. Se doserings- och uppföljningsrekommendationer i avsnitten 4.2 och 4.4.

Hos patienter med normal njurfunktion uppvisar den farmakokinetiska profilen för hydroxipropylbetadex, ett innehållsämne i Voriconazole Fresenius Kabi, en kort halveringstid på 1 till 2 timmar, och ackumuleras inte efter upprepad daglig dosering. Hos friska personer och patienter med mild till svår njurfunktionsnedsättning elimineras huvuddelen (> 85 %) av en 8 g dos hydroxipropylbetadex i urinen. Hos personer med mild, måttlig och svår njurfunktionsnedsättning, ökade halveringstiden jämfört med normalt med cirka dubbelt, fyrdubbelt respektive sexdubbelt. För dessa patienter kan upprepade infusioner ge ackumulering av hydroxipropylbetadex tills steady state har uppnåtts. Hydroxipropylbetadex elimineras genom hemodialys, med ett clearance på $37,5 \pm 24$ ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Efter en peroral engångsdos (200 mg) var AUC 233 % högre hos försökspersoner med lätt till måttlig levercirros (Child-Pugh A och B) jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Proteinbindningen av vorikonazol påverkades inte av leverdysfunktion.

I en studie med upprepade perorala doser var AUC_{τ} likartad hos försökspersoner med måttlig

levercirros (Child-Pugh B) som fick en underhållsdos om 100 mg två gånger dagligen och försökspersoner med normal leverfunktion som fick 200 mg två gånger dagligen. Farmakokinetiska data för patienter med svår levercirros (Child-Pugh C) saknas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering av vorikonazol tyder på att levern är målorganet. Levertoxicitet inträffade vid plasmaexponering liknande den som uppnås vid terapeutiska doser hos människa, liksom för andra antimykotiska preparat. I råtta, mus och hund inducerade vorikonazol små binjurförändringar. Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionsstudier visades vorikonazol vara teratogen hos råtta och embryotoxisk hos kanin vid systemisk exponering jämförbar med den erhållen hos människa vid terapeutiska doser. I den pre- och postnatala utvecklingsstudien i råtta vid exponering lägre än den erhållen hos människa med terapeutiska doser, förlängde vorikonazol tiden för dräktighet och förlossningsarbete, och gav dystoki med maternal mortalitet och reducerad perinatal överlevnad av ungarna som konsekvens. Effekterna på förlossningen är troligen medierade av artspecifika mekanismer, omfattande reduktion av östradiolnivåer, och är överensstämmande med de som observerats för andra azolantimykotiska preparat. Administrering av vorikonazol medförde ingen försämring avseende fertilitet hos han- och honråttor vid exponering liknande den som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylbetadex
L-arginin
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg får inte ges genom samma infusions slang eller kanyl samtidigt som andra intravenösa läkemedel. När infusionen med Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg är avslutad kan slangen användas för administrering av andra intravenösa läkemedel.

Blodprodukter och korttidsinfusioner av koncentrerade elektrolytlösningar:

Elektrolytstörningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi bör korrigeras innan behandlingen med vorikonazol startar (se avsnitt 4.2 och 4.4). Voriconazole Fresenius Kabi får inte ges samtidigt med någon blodprodukt eller korttidsinfusion av koncentrerade elektrolytlösningar, även om infusionerna sker genom separata slangar.

Total parenteral nutrition:

Total parenteral nutrition (TPN) behöver inte avbrytas vid samtidig administrering med Voriconazole Fresenius Kabi, men ska ges genom separat infusions slang. Om infusionen sker genom en multipellumenkateter, ska TPN administreras genom en annan port än den som används för Voriconazole Fresenius Kabi. Voriconazole Fresenius Kabi får inte spädas med 4,2 % natriumbikarbonatinfusion. Kompatibilitet med andra koncentrationer är okänd.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet av beredd produkt har påvisats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet av spädd produkt har påvisats i 7 dagar vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt måste beredd och spädd produkt användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning användarens ansvar, och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C (kylskåp) om inte beredningen och spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x 25 ml injektionsflaska i klart, färglöst typ I-glas med propp av bromobutylgummi och aluminiumhätta med blått plastlock.

20 x 25 ml injektionsflaska i klart, färglöst typ I-glas med propp av bromobutylgummi och aluminiumhätta med blått plastlock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Pulvret till infusionsvätska, lösning ska beredas med antingen 19 ml vatten för injektionsvätskor eller 19 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för infusion för att ge en extraherbar volym på 20 ml klart koncentrat innehållande 10 mg/ml vorikonazol. Kasta flaskan med Voriconazole Fresenius Kabi om inte vakuemet drar ner lösningsmedlet i flaskan. Det rekommenderas att en standard 20 ml spruta (icke-automatisk) används för att säkerställa att exakt mängd (19,0 ml) vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för infusion mäts upp. Detta läkemedel är enbart för engångsbruk, eventuell oanvänd lösning ska kastas. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Före administrering tillsätts erforderlig volym av det beredda koncentratet till rekommenderad kompatibel infusionsvätska (specificeras i tabellen nedan) för att ge en slutlig lösning innehållande 0,5–5 mg/ml vorikonazol.

Erforderliga volymer av 10 mg/ml Voriconazole Fresenius Kabi koncentrat

Kropps- vikt (kg)	Volym Voriconazole Fresenius Kabi koncentrat (10 mg/ml) som krävs för:				
	Dosering 3 mg/kg (antal injektions- flaskor)	Dosering 4 mg/kg (antal injektions- flaskor)	Dosering 6 mg/kg (antal injektions- flaskor)	Dosering 8 mg/kg (antal injektions- flaskor)	Dosering 9 mg/kg (antal injektions- flaskor)
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)	-	-

Den beredda lösningen kan spädas med:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för injektion
Ringers laktat för intravenös infusion
5 % glukos för intravenös infusion
0,45 % natriumklorid för intravenös infusion

Blandbarheten av vorikonazol med andra spädningsvätskor än de som listas ovan eller i avsnitt 6.2 är okänd.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32501

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.11.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 28.7.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.5.2023