

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazol Accordpharma 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 200 mg vorikonatsolia.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektio-pullo sisältää 2060 mg syklodekstriiniä, mikä vastaa 20 ml:aan käyttökuntoon saatettuna pitoisuutta 103 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoista tai lähes valkoista kylmäkuivattua jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vorikonatsoli on laajakirjainen triatsoleihin kuuluva sienilääke, ja sen käyttöaiheet aikuisille ja ≥ 2 -vuotiaille lapsille ovat seuraavat:

Invasiivisen aspergilloosin hoito.

Kandidemian hoito potilailla, joilla ei ole neutropeniaa.

Flukonatsoliresistenttien, vaikea-asteisten, invasiivisten *Candida*-infektioiden hoito (*C. krusei* mukaan lukien).

Scedosporium- ja *Fusarium*-lajien aiheuttamien vaikea-asteisten sieni-infektioiden hoito.

Voriconazol Accordpharmaa saa antaa pääasiallisesti potilaille, joilla on progressiivisia, mahdollisesti henkeä uhkaavia infektioita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

On suositeltavaa, että Voriconazol Accordpharma annetaan enimmäisnopeudella 3 mg/kg 1–3 tunnissa.

Vorikonatsolia voi olla saatavilla myös eri vahvuuksina ja lääkemuotoina.

Hoito

Aikuiset:

Hoito on aloitettava noudattaen joko laskimoon tai suun kautta annettavalle Voriconazol Accordpharma -hoidolle määriteltä kyllästysannostusta, jotta 1. päivänä päästäisiin vakaata tilaa lähellä olevaan plasmapitoisuuteen. Suuren oraalisin 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 vorikonatsolialtistus kestää yli 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kliinistä tietoa laskimoon annetun hydroksiipropylibetadeksin pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta on rajoitetusti (ks. kohta 5.2).

Annoksen 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).

Profylaktinen käyttö, ks. alla.

Lapset (2–<12 vuotta) ja pienipainoiset nuoret murrosikäiset (12–14 vuotta ja <50 kg) Voriconazol Accordpharma 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)

Huomautus: 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 ja ≥ 50 kg; 15–17-vuotiaat painosta riippumatta)
Vorikonatsolia annetaan aikuisten annos.

Annoksen 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 käänteishyljintäsairaus (GvHD) (ks. kohta 5.1).

Annostus

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

Profylaksian kesto

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

Jos vorikonatsolin käyttö profylaksiassa kestää kauemmin kuin 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainon huolellinen arviointi on tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kliinistä tietoa laskimoon annetun hydroksiipropylibetadeksin pitkäaikäiskäytön turvallisuudesta on rajoitetusti (ks. kohta 5.2).

Seuraavat ohjeet koskevat sekä hoitoa että profylaksiaa:

Annoksen muuttaminen

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

Annoksen 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.

Efavirentsiä voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannos suurennetaan 400 mg:aan 12 tunnin välein ja efavirentsiannos puolitetaan (300 mg:aan kerran vuorokaudessa). Vorikonatsolihoidon lopettamisen jälkeen efavirentsiannos 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-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min), esiintyy laskimonsisäisen vehikkelin, hydroksiopropylibetadeksin, kumuloitumista. Vorikonatsolia tulisi tällöin antaa suun kautta, ellei potilaan hyöty-riskiarviointi puolla laskimonsisäistä antoa. Näiden potilaiden seerumin kreatiniinipitoisuuksia on tarkkailtava huolellisesti ja jos pitoisuuden nousua tapahtuu, oraaliseen vorikonatsolihoitoon siirtymistä tulisi harkita (ks. kohta 5.2). Käyttöä ei suositella potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoitoa.

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

Hydroksiopropylibetadeksi (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 vaikea-asteista kroonista maksakirroosia (Child-Pugh C) sairastavilla potilailla.

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

Kohonneet maksan toimintakoearvot ja kliiniset merkit maksavaurioista, kuten ikterus, ovat liittyneet vorikonatsoliin ja sitä tulee käyttää vaikea-asteisesta maksan vajaatoiminnasta kärsiville potilaille vain, jos hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Potilaita, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, on tarkkailtava huolellisesti lääketoksisuuden varalta (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Voriconazol Accordpharmanturvallisuutta ja tehoa alle kahden vuoden ikäisten lasten hoidossa 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 hydroksiopropylibetadeksin käytön turvallisuudesta lapsipotilaille on rajoitetusti.

Antotapa

Voriconazol Accordpharma 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 plasmapitoisuudet voivat aiheuttaa QTc-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (ks. kohta 4.5).

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

Tavanomaisen vorikonatsoliannoksen samanaikainen anto efavirensiannoksen 400 mg kerran vuorokaudessa tai tätä suuremman kanssa on vasta-aiheista, 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 vorikonatsolipitoisuutta 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 plasmapitoisuutta (ks. kohta 4.5).

Vorikonatsolin samanaikainen anto naloksegolin, CYP3A4-substraatin, kanssa, koska naloksegolin suurentuneet pitoisuudet plasmassa voivat nopeuttaa opioidien vieroitusoireiden ilmaantumista (ks. kohta 4.5).

Vorikonatsolin samanaikainen anto tolvaptaanin kanssa, koska voimakkaat CYP3A4-estäjät kuten vorikonatsoli suurentavat huomattavasti tolvaptaanin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5).

Vorikonatsolin samanaikainen anto lurasidonin kanssa, koska lurasidonialtistumisen huomattava lisääntyminen mahdollistaa vakavien haittavaikutusten ilmaantumisen (ks. kohta 4.5).

Venetoklaksin samanaikainen anto venetoklaksin annoksen titrausvaihetta aloitettaessa ja sen aikana, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi venetoklaksin pitoisuuksia plasmassa ja lisää tuumorilyysioireyhtymän riskiä (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Voriconazol Accordpharmaa potilaille, joilla on ollut yliherkkyysreaktio jollekin atsolyhdisteelle (ks. myös kohta 4.8).

Hoidon kesto

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

Sydän ja verisuonet

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 harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa. Vorikonatsolia on annosteltava varoen potilaille, joilla on mahdollisesti proarytmialle herkistäviä tekijöitä, kuten:

- synnynnäinen tai hankittu pidentynyt QTc-aika

- kardiomyopatia, erityisesti jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta
- sinusbradykardia
- oireisia sydämen rytmihäiriöitä entuudestaan
- samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Potilasta on seurattava elektrolyytitasapainon häiriöiden, kuten hypokalemian, hypomagnesemian ja hypokalsemian, varalta sekä ennen vorikonatsoliin hoidon aloittamista että sen aikana, ja häiriöt on tarvittaessa korjattava (ks. kohta 4.2). Terveillä vapaaehtoisilla on tutkittu vorikonatsolin kerta-annoksen vaikutusta QTc-aikaan kerta-annoksilla, jotka olivat jopa nelinkertaisia normaaliin vuorokausiannokseen verrattuna. Yhdenkään tutkitavan 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, mukaan lukien 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

Voriconazol Accordpharmaa saavia potilaita on seurattava tarkasti maksatoksisuuden varalta. Maksan toiminnan arviointi laboratoriotestein (etenkin ASAT ja ALAT) tulee sisällyttää kliiniseen hoitoon Voriconazol Accordpharma -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, Voriconazol Accordpharma -hoito tulee keskeyttää, ellei lääkärin arviointi potilaalle hoidosta koituvista hyödyistä ja riskeistä anna aihetta jatkuvaan käyttöön.

Sekä lasten että aikuisten maksan toimintaa on seurattava.

Vakavat ihohaittavaikutukset

• Fototoksisuus

Lisäksi Voriconazole Accordpharma -hoitoon on liittynyt fototoksisuutta ja siihen liittyviä reaktioita, kuten pisamia, pigmenttiläiskiä ja aktiivista keratoosia, ja pseudoporfyriaa. On suositeltavaa, että kaikki potilaat, mukaan lukien lapset, välttävät altistumista suoralle auringonvalolle Voriconazole Accordpharma -hoidon aikana ja käyttävät suojaavaa vaatetusta ja korkean suojakertoimen aurinkovoidetta.

• Ihon levyepiteelikarsinooma

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

- Vaikeat ihon häiritsevät vaikutukset

Vorikonatsolin käytössä on raportoitu vaikeita ihoon liittyviä häiritseviä vaikutuksia, 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 tarkkaan, ja jos leesiot pahenevat, Voriconazole Accordpharma -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, jota 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 lääkärinhoitoon, jos heille tulee Cushingin oireyhtymän tai lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkejä ja oireita.

Pitkäkestoinen hoito

Yli 180 vuorokauden (6 kuukauden) altistus (hoidossa tai profylaksiassa) edellyttää hyötö-riskitasapainon huolellista arviointia ja lääkärin on siksi harkittava tarvetta rajoittaa altistumista Voriconazol Accordpharmalle (ks. kohta 4.2 ja 5.1).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoomaa *in situ* eli Bowenin tautia) on ilmoitettu pitkäkestoisen Voriconazol Accordpharma -hoidon yhteydessä.

Elinsiirtopotilailla on raportoitu ei-infektioperäistä luukalvotulehdusta, johon on liittynyt kohonneita fluoridin ja alkaalisen fosfaatin pitoisuuksia. Jos potilaalle kehittyy luukalvotulehdukseen viittaavaa luustokipua ja radiologisia muutoksia, Voriconazol Accordpharma -hoidon keskeyttämistä on harkittava monitieteellisen konsultaation jälkeen.

Näkökykyyn liittyvät häiritsevät vaikutukset

Pitkittyneitä näkökykyyn liittyneitä häiritseviä vaikutuksia, mukaan lukien näön sumenemista, näköhermontulehdusta ja papilledeemaa, on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Munuaishäiritsevät vaikutukset

Voriconazol Accordpharma -hoidossa 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 munuaisten toimintaa (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toiminnan seuraaminen

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

Haiman toiminnan seuraaminen

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

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehokkuutta alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Vorikonatsoli on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaille lapsipotilaille. Kohonneita maksaentsyymiarvoja on tavattu useammin lapsipotilaille (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 lapsipotilaille, joilla on imeytymishäiriö ja ikäisekseen erittäin alhainen ruumiinpaino. Tällöin suositellaan vorikonatsolin antoa laskimoon.

- Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinooma)

Fototoksisten reaktioiden esiintyvyys on korkeampi lapsipotilaille. Koska kehitystä kohti ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu, tiukat toimenpiteet valolta suojaamiseksi ovat perusteltuja tässä potilasryhmässä. Lapsilla, jotka saavat valon aiheuttamia vaurioita, kuten pigmenttiläiskiä tai pisamia, auringon välttämistä ja dermatologista seurantaa suositellaan myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Estolääkitys

Hoitoon liittyvien haittavaikutusten yhteydessä (maksatoksisuus, vaikea-asteiset ihoreaktiot mukaan lukien fototoksisuus ja ihon levyepiteelikarsinooma, vaikea-asteiset tai pitkittyneet näköhäiriöt ja periostiitti) vorikonatsolihoiton 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 tyrosiinikinaasin estäjän annoksen pienentämistä ja tarkkaa kliinistä seurantaa (ks. kohta 4.5).

Rifabutiini (voimakas CYP450-induktori)

Täydellisen veren kuvan ja rifabutiinin aiheuttamien haittavaikutusten (esimerkiksi uveitti) tarkkaa seurantaa 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 pienen ritonaviiriannoksen (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 suurenevät 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-substraatti)

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 $AUC_{0-\infty}$ -arvoa, potilaan tiivis seuranta opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta (mukaan lukien hengitystoiminnan pidempi seuranta) on ehkä tarpeen.

Pitkävaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatti)

Oksikodonin ja muiden CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien pitkävaikutteisten opiaattien (esim. hydrokodoni) 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. Pienempää annosta ja/tai vorikonatsolin ja flukonatsolin annostiheyttä, jotka poistaisivat tämän vaikutuksen, ei ole selvitetty. Jos vorikonatsolia käytetään peräkkäin flukonatsolin jälkeen, vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.5).

Natriumpitoisuus

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohti, eli se on käytännössä "natriumiton".

Syklodekstriinit

Tämä lääkevalmiste sisältää 2060 mg syklodekstriiniä per injektiopullo, mikä vastaa 20 ml:aan käyttökuntoon saatettuna pitoisuutta 103 mg/ml. Syklodekstriinit ovat apuaineita, jotka voivat vaikuttaa vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden ominaisuuksiin (kuten toksisuuteen). Syklodekstriinien turvallisuuskohdat on huomioitu lääkevalmisteen tuotekehityksen ja turvallisuusarvioinnin aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Ellei toisin ole ilmoitettu, lääkeaineinteraktioita koskevat tutkimukset on tehty terveillä aikuisilla miespuolisilla koehenkilöillä vakaaseen tilaan saakka toistuvaa suun kautta annettua vorikonatsoliannostusta 200 mg kahdesti vuorokaudessa käyttäen. 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 (tietyt 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-aika-käyrän alla olevaa pinta-alaa annostusväliällä, AUC_{τ} käyrän alla olevaa pinta-alaa nollapisteestä havaittavaan mittaustulokseen ja $AUC_{0-\infty}$ käyrän alla olevaa pinta-alaa nollapisteestä äärettömyyteen.

Yhteisvaikutukset on esitetty taulukossa seuraavassa järjestyksessä: vasta-aiheiset, 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 plasmapitoisuuden nousu voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan.	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)
Efavirentsi (ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyyminestäjä) [CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti] Efavirentsi 400 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 200 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*	Efavirentsi C_{\max} \uparrow 38 % Efavirentsi AUC_{τ} \uparrow 44 % Vorikonatsoli C_{\max} \downarrow 61 % Vorikonatsoli AUC_{τ} \downarrow 77 % Verrattuna efavirentsiin 600 mg kerran vuorokaudessa Efavirentsi C_{\max} \leftrightarrow Efavirentsi AUC_{τ} \uparrow 17 %	Vorikonatsolin tavanomaiset annokset efavirentsin (vähintään 400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolia voi antaa samanaikaisesti efavirentsin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannosta

Efavirentsi 300 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*	Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 23 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 7 %	suurennetaan 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja efavirentsin annosta pienennetään 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirentsin alkuperäinen annos on palautettava (ks. kohta 4.2 ja 4.4).
Torajyväalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa torajyväalkaloidien pitoisuutta plasmassa ja johtaa ergotismiin.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Lurasidoni [CYP3A4-substraatti]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että vorikonatsoli suurentaa lurasidonin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi.	Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)
Naloksegoli [CYP3A4-substraatti]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että vorikonatsoli suurentaa naloksegolin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi.	Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)
Rifabutiini [voimakas CYP450-induktori] 300 mg kerran vuorokaudessa 300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 350 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)* 300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*	Vorikonatsoli C_{max} ↓ 69 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 78 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↓ 4 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutiini C_{max} ↑ 195 % Rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 104 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 87 %	Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei saatava hyöty ylitä riskiä. Vorikonatsolin laskimoon annettavaa ylläpitoannosta voidaan suurentaa määrään 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 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 rifabutiinin aiheuttamien haittavaikutusten (esimerkiksi uveitti) tarkkaa seurantaa suositellaan, kun rifabutiinia annetaan samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa.
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) [voimakas CYP450-induktori]	Vorikonatsoli C_{max} ↓ 93 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 96 %	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Ritonaviiri (proteasiinestäjä)		

<p><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-glykoproteiini-induktori]</i></p> <p>300 mg kolmesti vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kerta-annoksen kanssa)</p>	<p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa: Vorikonatsoli $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %</p>	<p>Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Tolvaptaani <i>[CYP3A-substraatti]</i></p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että vorikonatsoli suurentaa tolvaptaanin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi.</p>	<p>Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Venetoklaksi <i>[CYP3A-substraatti]</i></p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että vorikonatsoli suurentaa venetoklaksin pitoisuuksia plasmassa merkittävästi.</p>	<p>Samanaikainen anto vorikonatsolin kanssa on vasta-aiheista venetoklaksin annoksen titrausvaihetta aloitettaessa ja sen aikana (ks. kohta 4.3). Venetoklaksin annosta on pienennettävä venetoklaksin päivittäisen vakaan annostuksen aikana siten kuin venetoklaksin valmistetiedoissa ohjeistetaan; toksisuuden merkkien huolellista tarkkailua suositellaan.</p>
<p>Flukonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa) <i>[CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä]</i></p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↑ 57 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonatsoli C_{max} ND Flukonatsoli AUC_{τ} ND</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>Fenytioini [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>Fenytioini C_{max} ↑ 67 % Fenytioini AUC_{τ} ↑ 81 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 34 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 39 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja fenytioinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia. Plasman fenytioinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan.</p> <p>Fenytioinia 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, on todennäköistä, että vorikonatsoli suurentaa glasdegibin pitoisuuksia plasmassa ja lisää QTc-ajan pidentymisen riskiä.</p>	<p>Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan säännöllistä EKG-seuranta (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Tyrosiinikinaasin estäjät (esim. aksitinibi, bosutinibi, karboksantinibi, seritinibi, kobimetinibi, dabrafenibi, dasatinibi, nilotinibi, sunitinibi, ibrutinibi, ribosiklibi) [CYP3A4-substraatit]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli saattaa suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien tyrosiinikinaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa.</p>	<p>Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan tyrosiinikinaasin estäjän annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Antikoagulantit</p> <p>Varfariini (30 mg:n kerta-annos annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 300 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa) [CYP2C9-substraatti]</p>	<p>Protrombiiniaika pitenee enintään noin kaksinkertaiseksi.</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa kumariinien pitoisuuksia</p>	<p>Protrombiiniajan tai muiden sopivien veren hyytymistä mittaavien testien tarkkaa seuranta suositellaan, ja antikoagulanttien annosta on muutettava näiden tulosten mukaisesti.</p>

<p>Muut suun kautta annettavat kumariinit (esim. fenprokumoni ja asenokumaroli) [CYP2C9- ja CYP3A4-substraatteja]</p>	<p>plasmassa ja pidentää siten protrombiinia ikää.</p>	
<p>Ivakaftori [CYP3A4-substraatti]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että vorikonatsoli suurentaa ivakaftorin pitoisuuksia plasmassa, mihin liittyy haittavaikutusten lisääntymisen riski.</p>	<p>Ivakaftoriannoksen pienentäminen on suositeltavaa.</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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-kertaisesti</p> <p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa midatsolaamin C_{max} ↑ 3,8-kertaisesti midatsolaami $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-kertaisesti</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien muiden 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 (voinniltaan vakailla munuaissiirtopotilailla, jotka saavat jatkuvaa siklosporiinihoitoa)</p>	<p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa: Sirolimuusi C_{max} ↑ 6,6-kertainen Sirolimuusi $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-kertainen</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta plasmassa.</p> <p>Siklosporiini C_{max} ↑ 13 % Siklosporiini AUC_{τ} ↑ 70 %</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>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia jo käyttävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää siklosporiiniannos puoleen</p>

<p>Takrolimuusi (0,1 mg/kg, kerta-annos)</p>	<p>Takrolimuusi C_{max} ↑ 117 % Takrolimuusi AUC_t ↑ 221 %</p>	<p>entisestä ja seurata siklosporiinipitoisuutta tarkkaan. Siklosporiinipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on siklosporiinipitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</u></p> <p>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan takrolimuusia jo käytävillä 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 opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta saattaa 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 seurantaa 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)</p>	<p>S-ibuprofeeni C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %</p>	<p>Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä suositellaan tiivistä seurantaa haittavaikutusten</p>

Diklofenaakki (50 mg:n kerta-annos)	Diklofenaakki C_{max} ↑ 114 % Diklofenaakki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	ja toksisuuden suhteen. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden annostusta voi olla tarpeen pienentää.
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.	Vorikonatsoliannoksen 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 $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-kertainen Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa: Fentanyyli $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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 kliinisesti, vorikonatsoli voi suurentaa CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien statiinien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa raskauden lopetukseen.	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	Vinka-alkaloidien annoksen pienentämistä on harkittava.

	plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta.	
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 että HIV-proteasain-estäjät 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 että 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).	Tretinoiiniannoksen muuttamista suositellaan vorikonatsolihoiton aikana ja hoidon 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-glukuronyylitransferaasisubstraatti]	Mykofenolihappo C_{max} ↔ Mykofenolihappo AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista

<p>Kortikosteroidit</p> <p>Prednisoloni (60 mg:n kerta-annos) [CYP3A4-substraatti]</p>	<p>Prednisoloni C_{max} ↑ 11 % Prednisoloni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %</p>	<p>Ei annoksen muuttamista</p> <p>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).</p>
<p>Ranitidiini (150 mg kahdesti vuorokaudessa) [suurentaa mahalaukun pH:ta]</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔</p>	<p>Ei annoksen muuttamista</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>

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Voriconazol Accordpharman käytöstä raskaana oleville naisille ei ole saatavana riittävästi tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Imetys

Vorikonatsolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Imetys tulee lopettaa, kun Voriconazol Accordpharma -hoito aloitetaan.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Voriconazol Accordpharmalla 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

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vorikonatsolin turvallisuusprofiili aikuisilla perustuu integroituun turvallisuustietokantaan, joka kattaa yli 2 000 koehenkilöä (mukaan lukien 1 603 aikuispotilasta hoitotutkimuksissa) ja lisäksi 270 aikuispotilasta profylaksiatutkimuksissa. Tietokanta edustaa heterogeenistä 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 näköhäiriöt, 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 kaikista syistä johtuneet yhdistettyihin hoitoa (1 603) ja ennaltaehkäisyä (270) koskeviin tutkimuksiin osallistuneiden 1 873 aikuisen haittavaikutukset elinryhmittäin ja esiintymistiheyksittäin.

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 ($< 1/10\ 000$); Tunte mattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Vorikonatsolia saaneilla koehenkilöillä raportoidut haittavaikutukset:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaisen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaisen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		Sivuontelon tulehdus	Pseudomembranoottinen koliitti		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					Levyepiteeli karsinoma (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoma in situ eli Bowenin tauti)*

Veri ja imukudos		Agranulosytoosi ¹ , pansytopenia, trombositopenia ² , leukopenia, anemia	Luuytimen vajaatoiminta, lymfadenopatia, eosinofilia	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Anafylaktinen 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 lihasjänteys ³ , tuntoharhat, uneliaisuus, heitehuimaus	Aivoedeema, enkefalopatia ⁴ , ekstrapyramidaaliset oireet ⁵ , perifeerinen neuropatia, ataksia, hypestesia, dysgeusia	Hepaattinen enkefalopatia, Guillain-Barren oireyhtymä, nystagmus	
Silmät	Näön heikkeneminen ⁶	Verkkokalvoverenvuoto	Näköhermon häiriö ⁷ , papilledeema ⁸ , okulogyyrinen kriisi, kaksoiskuvat, skleriitti, luomitulehdus	Näköhermon surkastuminen, sarveiskalvon samentuminen	
Kuulo- ja tasapainoelin			Kuulon äkillinen heikkeneminen, huimaus, korvien soiminen		
Sydän		Supraventrikulaariset rytmihäiriöt, takykardia, bradykardia	Kammiovärinä, kammioisälyönnit, kammiotakykardia, pitkittynyt EKG:n QT-aika, supraventrikulaarinen takykardia	Kääntyvien kärkien kammiotakykardia, täydellinen eteis-kammiokatkos, haarakatkos, nodaalirytmä	
Verisuonisto		Matala verenpaine, laskimotulehdus	Tromboflebiitti, lymfangiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengitysvaikeudet ⁹	Äkillinen hengitysvajausoireyhtymä			

		(ARDS), keuhkoedeema			
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	Huulitulehdus, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ientulehdus	Peritoniitti, haimatulehdus, kielen turvotus, pohjukaissuolitulehdus, gastroenteriitti, glossiitti		
Maksa ja sappi	Epänormaalit maksa-arvot	Keltaisuus, kolestaattinen keltaisuus, maksatulehdus ¹⁰	Maksan vajaatoiminta, 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), angioedeema, aktiivinen keratoosi*, pseudoporfyria, erythema multiforme, psoriaasi, lääkeihottuma	Kutaaninen lupus erythematosus*, pisamat*, pigmenttiläiskät*
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu	Artriitti		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	Reaktio infuusiokohdassa, influenssan kaltaiset oireet		
Tutkimukset		Suurentunut veren kreatiniiniarvo	Suurentunut veren urea-arvo, suurentunut veren kolesteroliarvo		

*Haittavaikutukset havaittu markkinoille tulon jälkeen

¹ Sisältää kuumeisen neutropenian ja neutropenian.

² Sisältää immunologisen trombosytopeenisen purppuran.

³ Sisältää niskajäykkyyden ja tetanian.

⁴ Sisältää hypoksis-iskeemisen enkefalopatian ja metabolisen enkefalopatian.

⁵ Sisältää akatisian ja parkinsonismin.

⁶ Ks. kappale Näköhäiriöt kohdasta 4.8.

⁷ Pitkäaikaisesta optisesta hermotulehduksesta on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Ks. kohta 4.4.

⁸ Ks. kohta 4.4.

⁹ Sisältää hengenahdistuksen ja rasitushengenahdistuksen.

¹⁰ Sisältää lääkkeen aiheuttaman maksavaurion, toksisen hepatiitin, hepatosellulaarisen vamman ja maksatoksisuuden.

¹¹ Sisältää turvotuksen silmäkuopan ympärillä, huulten turvotuksen ja suun turvotuksen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Näköhäiriöt

Vorikonatsolihoitoon liittyvä näön heikentyminen (näön hämärtyminen, valonarkuus, kloropsia, värinäön häiriö, värisokeus, syanopsia, silmänsairaus, valorenkaiden näkeminen, hämäräsokeus, oskillopsia, fotopsia, säkenöivä skotooma, näöntarkkuuden heikkeneminen, näköaistimuksen kirkkaus, näkökenttäpuutos, lasiaiskellujat ja ksantopsia) oli hyvin yleistä kliinisissä tutkimuksissa. Näköhäiriöt olivat ohimeneviä ja täysin palautuvia, suurin osa hävisi itsestään 60 minuutissa, eikä kliinisesti merkittäviä pitkäaikaisvaikutuksia näkökykyyn havaittu. Näyttöä vaikutusten heikkenemisestä oli saatu käytettäessä toistuvia vorikonatsoliannoksia. Näköhäiriöt olivat yleensä lieviä, harvoin hoidon lopettamiseen johtavia, eikä niihin myöskään liittynyt pitkäaikaisseuraamuksia. Näköhäiriöt saattavat 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 Voriconazol Accordpharma -hoidon aikana vaikeita ihohaittavaikutuksia 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, Voriconazol Accordpharma -hoito on lopetettava. Valoherkkyysoireita, kuten pisamia, pigmenttiläiskä ja aktiivista keratoosia, on raportoitu etenkin 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 Voriconazol Accordpharma -hoitoa. Mekanismi ei ole selvillä (ks. kohta 4.4).

Maksan toimintakokeen arvot

Transaminaasien nousun $>3 \times \text{ULN}$ (mikä ei välttämättä ole haittatapahtuma) yleinen esiintymistiheys vorikonatsolin kliinisessä ohjelmassa oli 18,0 % (319/1 768) aikuisilla ja 25,8 % (73/283) lapsipotilailla, jotka saivat vorikonatsolia yhdistetysti sekä hoitoon että ennaltaehkäisyyn. Maksan toimintakoe-poikkeavuudet 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, maksatulehdusta sekä kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Infusointiin liittyvät reaktiot

Laskimoon annettavan vorikonatsolin infuusion aikana on terveillä yksilöillä ilmennyt anafylaktistyyppisiä reaktioita mukaan lukien punastuminen, kuume, hikoilu, takykardia, puristuksen tunne rinnassa, hengenahdistus, pyöritys, pahoinvointi, kutina ja ihottuma. Oireet ilmenivät heti infuusion aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Estolääkitys

Avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin vorikonatsolia ja itrakonatsolia primaarisena profylaksina aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopoeettisen 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 288:lla iältään 2–<12-vuotiaalla (169) ja 12–<18-vuotiaalla (119) lapsipotilaalla, jotka saivat vorikonatsolia ennaltaehkäisyyn (183) ja hoitoon (105) kliinisissä tutkimuksissa. Vorikonatsolin turvallisuutta tutkittiin myös 158:lla iältään 2–<12-vuotiaalla lapsipotilaalla erityisluvalla. Haittavaikutusprofiili oli näillä lapsipotilailla samankaltainen kuin aikuisilla. Lapsilla on kuitenkin raportoitu kohonneita maksaentsyymejä kliinisten tutkimusten haittatapahtumina useammin kuin aikuisilla (14,2 % transaminaaseista nousi lapsilla, 5,3 % aikuisilla). 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), maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen suureneminen (1), ihottuma (1) ja papilledeema (1). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen lapsipotilailta on ilmoitettu haimatulehduksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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, hydroksiopropylibetadeksi, voidaan hemodialysoida, jolloin puhdistuma on $37,5 \pm 24$ ml/min. Yliannostustapauksessa hemodialyysi voi edistää vorikonatsolin ja hydroksiopropylibetadeksin poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsoli- ja tetratsolijohdokset, 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-metyylisterolien 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.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Kymmenessä hoitotutkimuksessa yksittäisten koehenkilöiden plasmapitoisuuksien mediaani oli 2 425 ng/ml (kvartiilivälin pituus (IQR) oli 1 193–4 380 ng/ml) ja maksimi plasmapitoisuuden mediaani 3 742 ng/ml (kvartiilivälin pituus oli 2 027–6 302 ng/ml). Näissä tutkimuksissa plasman keski-, maksimi- ja 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 toimintakoepoikkeavuuksien 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 *in vitro* fungisidinen vaikutus niitä sienipatogeeneja 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 patogeeneja 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* sekä osittain *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* ja *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., myös *S. apiospermum*, *S. prolificans* ja *Fusarium* spp.

Yksittäisissä tapauksissa 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* -infektiot.

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 patogeeneja vastaan on osoitettu esiintyneen, mutta kliininen merkitys on epäselvä: *Curvularia* spp. ja *Sporothrix* spp.

Raja-arvot

Ennen hoitoa on otettava näytteet sieniviljelystä 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 *in vitro* *Candida*-lajeja vastaan 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

<i>Candida</i> -ja <i>Aspergillus</i> -lajit	MIC-raja-arvot (mg/l)	
	≤ H (herkkä)	> R (resistentti)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Riittämätön näyttö	Riittämätön näyttö
<i>Candida krusei</i>	Riittämätön näyttö	Riittämätön näyttö
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Riittämätön näyttö	Riittämätön näyttö
Lajeihin liittymättömät raja-arvot <i>Candida</i> -lajeille ³	Riittämätön näyttö	Riittämätön näyttö
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Riittämätön näyttö ⁵	Riittämätön näyttö ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Riittämätön näyttö ⁵	Riittämätön näyttö ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Riittämätön näyttö ⁵	Riittämätön näyttö ⁵
Lajeihin liittymättömät raja-arvot ⁶	Riittämätön näyttö	Riittämätön näyttö
<p>¹ Kannat, joiden MIC-arvot ovat herkän (H) raja-arvoa suuremmat, ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Kaikkien tällaisten isolaattien tunnistustestit ja antifungaaliset herkkyysmääritykset on toistettava ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti toimitetaan viitelaboratorioon. Nämä on raportoitava resistenteiksi, kunnes saadaan näyttöä kliinisestä vasteesta varmistettuihin isolaatteihin, joiden MIC-arvot ovat tämänhetkistä resistentin raja-arvoa suuremmat.</p> <p>Jäljempänä lueteltujen lajien aiheuttamiin infektioihin saatiin 76 %:n kliininen vaste, kun MIC-arvot olivat pienemmät tai samat kuin epidemiologiset raja-arvot. Näin ollen villityypin <i>C. albicans</i>-, <i>C. dubliniensis</i>-, <i>C. parapsilosis</i>- ja <i>C. tropicalis</i> -populaatiot katsotaan herkiksi.</p> <p>² Epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) näille lajeille ovat yleensä suuremmat kuin <i>C. albicans</i>-lajeille.</p> <p>³ Lajeihin liittymättömät raja-arvot on määritetty lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella, ja ne ovat</p>		

riippumattomia spesifisten *Candida*-lajien MIC-jakaumista. Niitä käytetään vain mikrobeille, joille ei ole spesifisiä raja-arvoja.

⁴ ATU-arvo (area of technical uncertainty) on 2. Raportoidaan resistentiksi seuraavan kommentin mukaisesti: ”Vorikonatsolia voidaan käyttää joissakin kliinisissä tilanteissa (noninvasiiviset infektiotyypit) edellyttäen, että riittävä altistus varmistetaan”.

⁵ Näiden lajien epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) ovat yleensä yhden kaksinkertaisen laimennoksen suuremmat kuin *A. fumigatus* -lajille.

⁶ Lajeihin liittymättömiä 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 *in vitro* fungisidisesti *Aspergillus* spp:hen. 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 kaikkiin sairaudesta johtuviin oireisiin ja merkkeihin nähden ottaen huomioon radiologiset/bronkoskooppiset löydökset alkutilanteessa) verrattuna vertailuaineen 31 prosenttiin. 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 toksisuuden vuoksi.

Tämä tutkimus vahvisti tulokset aiemmasta, prospektiivisesti suunnitellusta tutkimuksesta, jossa saatiin hyvä hoitotulos potilailla, joilla oli huono ennuste mm. käännteishyljintä sairauden 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

Avoin 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 hoidetuista tutkimushenkilöistä ja viidellä amfoterisiini B:llä ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetuista tutkimushenkilöistä 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 sekä *Candidan* häviämiseksi verestä ja infektoituneista syivistä kudoksista 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Hoitovastetta arvioi tutkimuslääkevalmisteelle sokkoutettu tietojenseurantatoimikunta (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 tietojenseurantatoimikunnan (DRC:n) tuoreinta arviointia (hoidon päätyttyä tai 2, 6 tai 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä), tuloksellinen vaste saavutettiin 65 prosentilla vorikonatsolipotilaista ja 71 prosentilla amfoterisiini B:llä ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetuista potilaista.

Seuraavassa taulukossa on esitetty tutkijan arvioinnit hoidon tuloksellisuudesta eri arviointiajankohtina.

<i>Arviointiajankohta</i>	<i>Vorikonatsoli</i> (N=248)	<i>Amfoterisiini B</i> → <i>flukonatsoli</i> (N=122)
Hoidon päätyttyä	178 (72 %)	88 (72 %)
2 viikkoa hoidon päättymisestä Hoidon päätyttyä	125 (50 %)	62 (51 %)
6 viikkoa hoidon päättymisestä Hoidon päätyttyä	104 (42 %)	55 (45 %)
12 viikkoa hoidon päättymisestä Hoidon päätyttyä	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*- (viisi täydellistä ja yksi osittainen vaste) -infektioista. 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 (kuusi täydellistä, kymmenen osittaista vastetta), joilla oli *S. apiospermum*, ja 2/7 potilaalla (molemmilla osittainen vaste), joilla oli *S. prolificans*. Lisäksi todettiin hyvä vaste useamman organismin, mukaan lukien *Scedosporium* spp.:n aiheuttamissa infektioissa yhdellä kolmesta potilaasta.

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

Aikaisemmat antimykoottihoidot eivät olleet tehonneet suurimmalle osalle potilaista, joiden yllämainittuja harvinaisia infektioita hoidettiin vorikonatsolilla tai he eivät sietäneet aiempaa hoitoa.

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

Vorikonatsolia verrattiin itrakonatsoliin primaarisena profylaksina avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla, joilla ei ollut osoitettua tai todennäköistä invasiivista sieni-infektiota (IFI). Onnistuminen määriteltiin kykyä jatkaa profylaksiaa tutkimuslääkkeellä 100 vuorokautta HSCT:n jälkeen (ilman >14 päivän keskeytystä) ja elossa ololla 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 myeloablaatiohoito-ohje lmissa. Profylaksia tutkimuslääkkeellä aloitettiin välittömästi HSCT:n jälkeen. 224 sai vorikonatsolia ja 241 itrakonatsolia. Tutkimuslääkeprofylaksian mediaaniaika oli 96 vuorokautta vorikonatsonilla ja 68 vuorokautta itrakonatsolilla MITT-ryhmässä.

Onnistumisprosentit ja muut sekundaariset päätetapahtumat näkyvät alla olevassa taulukossa.

Tutkimuksen päätetapahtumat	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 IFIn päivään 180 mennessä	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFIn päivään 100 mennessä	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFIn tutkimuslääkettä käyttäessään	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Tutkimuksen primaari päätetapahtuma

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

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

AML

Tutkimuksen päätetapahtumat	Vorikonatsoli (N=98)	Itrakonatsoli (N=109)	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – Päivä 180	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 päätetapahtuma

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

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

Myeloablatiiviset hoito-ohjelmat

Tutkimuksen päätetapahtumat	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 päätetapahtuma

** 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 tutkittiin sekundaarisena profylaksina avoimessa ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla, joilla oli aikaisempi osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-infektio (IFI). Primaari päätetapahtuma 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, viisi kandidiaasia ja neljä 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 hoitotutkimuksissa 705 potilasta sai vorikonatsolihoitoa yli 12 viikkoa ja 164 potilasta 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-tehoanalyyseihin. 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-tehoanalyyseihin. IA-potilailla yleinen vasteprosentti 6 viikon kohdalla oli kaikkiaan 64,3 % (9/14). Yleinen vasteprosentti oli 40 % (2/5) 2–<12-vuotiailla potilailla ja 77,8 % (7/9) 12–<18-vuotiailla potilailla. ICC-potilailla yleinen vasteprosentti oli hoidon päättyessä 85,7 % (6/7) ja EC-potilailla yleinen vasteprosentti oli hoidon päättyessä 70 % (7/10). Kaikkiaan vasteprosentti (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 suoritettussa kerta-annostutkimuksessa arvioitiin kolmen suun kautta annetun vorikonatsoliannoksen ja ketokonatsolin vaikutusta QTc-aikaan. QTc:n keskimääräinen maksimaalinen 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 farmakokineetiikkaa on hahmoteltu terveillä henkilöillä, erityisryhmillä ja potilailla. Annettaessa suun kautta 200 mg tai 300 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan potilaille, 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 kyllästymisen vuoksi. Annosta suurennettaessa altistus suurenee suhteellisesti enemmän. On arvioitu, että suun kautta otettavan annoksen suurentaminen 200 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 300 mg:aan 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 plasmapitoisuudet 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.

Hydroksipropylibetadeksin pitkäaikaiskäytön turvallisuus rajoittuu ihmisillä 21 päivään (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 kahdeksalta 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. Valko- ja mustaihoisista 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 eliminoiduu 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 kuusi 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 % ja AUC_{τ} 113 % suurempi kuin terveillä nuorilla miehillä (18–45-vuotiaat). Samassa tutkimuksessa ei todettu merkitseviä eroja C_{max} - ja AUC_{τ} -arvoissa terveiden iäkkäiden miesten ja terveiden iäkkäiden naisten välillä (≥ 65 vuotta). Kliinisissä tutkimuksissa annosta ei säädetty sukupuolen mukaan. Turvallisuusprofiili ja plasmapitoisuudet olivat samanlaiset mies- ja naispotilailla. Siksi annostusta ei tarvitse muuttaa sukupuolen mukaan.

Iäkkäät potilaat

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 näin ollen tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Suositusannokset lapsille ja nuorille perustuvat populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, jossa oli mukana 112 lapsipotilasta (2–<12-vuotiaasta) ja 26 nuorta (12–<17-vuotiaasta), joiden immunitetti 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 nuorten/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-asteinen (kreatiniinipuhdistuma <20 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Vorikonatsolin sitoutuminen plasman proteiineihin oli samanlaista eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Katso annos- ja seurantasuosituksukset kohdista 4.2 ja 4.4.

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-asteinen 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 saman suuruisia kuin ihmisillä hoitoannoksia käytettäessä saavutettavat. Rotilla, hiirillä ja koirilla vorikonatsoli aiheutti myös lisämunuaisissa vähäisiä muutoksia.

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan 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

Hydroksiipropylibetadeksi
Arginiinihydrokloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Hydrokloridihappo, konsentroituu (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Kun Voriconazol Accordpharma saatetaan käyttökuntoon injektioneesteisiin käytettävällä vedellä, sitä ei voi käyttää yhdessä 4,5 mg/ml natriumkloridi-injektioliuoksen (0,45 %) eikä yhdistetyn natriumlaktaatti-injektioneesten kanssa matalan osmolaliteetin takia.

Verivalmisteet ja elektrolyyttikonsentraattien lyhykestoinen infuusio: Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia, on korjattava ennen vorikonatsolihoitoa aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Voriconazol Accordpharma -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti verivalmisteiden eikä elektrolyyttikonsentraattien lyhykestoisen infuusion kanssa edes erillisiä laskimolinjoja pitkin.

Täydellinen parenteraalinen ravitsemus: Täydellistä parenteraalista ravitsemusta ei tarvitse keskeyttää Voriconazol Accordpharma -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 Voriconazol Accordpharma. Voriconazol Accordpharma -valmistetta ei saa laimentaa 4,2-prosenttisella (42 mg/ml) natriumbikarbonaatti-infuusionesteellä. 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: 24 kuukautta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

19,0 ml:lla injektioneesteisiin käytettävää vettä tai 19,0 ml:lla 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusiooliuosta käyttökuntoon saatettujen liuosten kemiallisen ja fysikaalisen käytön aikaisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia huoneenlämmössä (15–25 °C) ja jääkaapissa (2–8 °C).

Laimennuksen jälkeen

Kohdassa 6.6 kuvatuilla nesteillä 0,5 mg:aan/ml ja 5,0 mg:aan/ml laimennettujen liuosten kemiallisen ja fysikaalisen käytön aikaisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia huoneenlämmössä (15–25 °C) ja 48 tuntia jääkaapissa (2–8 °C).

Mikrobiologisesti kannalta katsottuna tuote on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden yleensä tulisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista / laimennusta ole tehty valvotuissa ja varmistetuissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojattuna.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Yksi 30 ml:n kirkas tyyppi I lasipullo, jossa on klorobutyylitulppa ja muovisella polypropyleenisinetillä varustettu alumiinikorkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste 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 Voriconazol Accordpharma -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. Lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten ja käyttämätön liuos tulee hävittää. Vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole hiukkasia, tulee käyttää.

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

Tarvittavat määrät Voriconazol Accordpharma -konsentraattia 10 mg/ml

Paino (kg)	Tarvittava Voriconazol Accordpharma -konsentraatin (10 mg/ml) määrä:				
	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 infusionesteillä:

- Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -injektioneste
- 5 % (50 mg/ml) glukoosi ja Ringerin laktaatti-infusioneste
- 5 % (50 mg/ml) glukoosi ja 0,45 % (4,5 mg/ml) natriumkloridi-infusioneste
- 5 % (50 mg/ml) glukoosi-infusioneste
- 5 % (50 mg/ml) glukoosi 20 mEq kaliumkloridi-infusioneste
- 5 % (50 mg/ml) glukoosi ja 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-infusioneste

Voriconazol Accordpharman ja muiden kuin yllä tai kohdassa 6.2. kuvattujen infusionesteiden yhteensopivuudesta ei ole tietoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33466

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.9.2016 / 21.03.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voriconazol Accordpharma 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 200 mg vorikonazol.

Efter beredning innehåller varje ml 10 mg vorikonazol. Den rekonstruerade lösningen måste spädas före administrering.

Hjälpämne med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 2060 mg cyclodextrin motsvarande 103 mg/ml efter beredning i 20 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.
Vitt eller nästan vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Voriconazol 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 flukonazol-resistenta allvarliga invasiva *Candida* infektioner (inklusive *C. krusei*).

Behandling av allvarliga svampinfektioner orsakade av *Scedosporium* och *Fusarium* arter.

Voriconazol Accordpharma bör i första hand administreras till patienter med progressiva, möjligen livshotande infektioner.

Profylax av invasiva svampinfektioner med högrisk, allogen, hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT).

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 Voriconazol Accordpharma administreras med en maximal hastighet av 3 mg/kg under 1–3 timmar.

Vorikonazol kan också finnas i olika styrkor och läkemedelsformer.

Behandling

Vuxna:

Behandlingen ska inledas antingen intravenöst eller oralt med den föreskrivna laddningsdoseringsen av Voriconazol Accordpharma-behandling för att uppnå plasmakoncentrationer nära steady-state dag 1. Baserat på den höga orala biotillgängligheten (96 %, se avsnitt 5.2) kan den intravenösa administreringen bytas till oral administration eller vice versa efter kliniskt behov.

Detaljerad information om doseringsrekommendationer ges i följande tabell:

	Intravenös	Oral	
		Patienter > 40 kg*	Patienter < 40 kg*
Laddningsdosering (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 15 år och äldre.

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt beroende på patientens kliniska och mykologiska behandlingssvar. Om långvarig exponering för vorikonazol varar mer än 180 dagar (6 månader) krävs en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen (se avsnitt 4.4 och 5.1). Kliniska data om säkerheten vid långvarig intravenös administration av hydroxypropylbetadex är begränsade (se avsnitt 5.2).

Dosjustering (vuxna)

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

Om patientens svar på behandlingen är otillräckligt, kan den orala underhållsdosen ökas till 300 mg två gånger dagligen. För patienter under 40 kg kan den orala dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen.

Om patienten inte tolererar behandling med en högre dos minskas den orala dosen i steg om 50 mg tillbaka till underhållsdosen 200 mg två gånger dagligen (eller 100 mg två gånger dagligen till patienter under 40 kg).

Vid användning som profylax, se nedan.

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

Eftersom ungdomar i lägre åldrar förväntas metabolisera vorikonazol mer likt barn än vuxna ska doseringen av Voriconazol Accordpharma ske som hos barn.

Den rekommenderade doseringen är följande:

	Intravenös	Oral
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 (den maximala dosen är 350 mg två gånger dagligen)

Obs! Baserat på en farmakokinetisk 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 (i.v.) 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 dubbel jämfört med en oral dos av 9 mg/kg.

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 ungdomar 12–14 år med kroppsvikt < 50 kg)
Om patientens svar på behandlingen är otillräckligt, kan den intravenösa dosen ökas stegvis med 1 mg/kg. Om patienten inte tolererar behandlingen, minskas den intravenösa dosen stegvis med 1 mg/kg.

Användning till pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år med lever- eller njursvikt 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 kortvarig 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 doseringsregim 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 om säkerheten vid långvarig intravenös administration av hydroxypropylbetadex 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 timma och dosen efavirenz sänks med 50 %, (till 300 mg en gång dagligen). När behandlingen med vorikonazol avslutas skall 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 en ackumulering av den intravenösa vehikeln, hydroxietylpropylbetadex. Vorikonazol bör då administreras oralt om inte patientens nytta-riskbedömning gynnar intravenös administrering.

Serumkreatininnivåerna bör övervakas noggrant hos dessa patienter och byte till oral vorikonazol bör övervägas om en ökning inträffar (se avsnitt 5.2). Användning rekommenderas inte till patienter som inte får hemodialys.

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.

Hydroxietylpropylbetadex (den intravenösa vehikeln) kan elimineras genom hemodialys. Clearance är $37,5 \pm 24$ 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 allvarlig kronisk levercirros (Child-Pugh C).

Det finns begränsade data angående säkerheten för Voriconazol Accordpharma 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 allvarligt nedsatt leverfunktion om nyttan överväger den potentiella risken. Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant med avseende på läkemedelstoxicitet (se avsnitt 4.8).

Pediatrik population

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

Det finns begränsade data om säkerheten av intravenös hydroxietylpropylbetadex hos pediatrika patienter.

Administreringssätt

Voriconazol Accordpharma måste beredas och spädas (se avsnitt 6.6) före administrering som intravenös infusion. Används inte som bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administrering med CYP3A4-substrat, 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 och 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 signifikant plasmakoncentrationen av efavirenz (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, 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 symtom 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 Accordpharma till patienter med överkänslighet mot andra azolföreningar (se även avsnitt 4.8).

Behandlingens varaktighet

Durationen av intravenös behandling bör inte överstiga sex månader (se avsnitt 5.3).

Kardiovaskulära

Vorikonazol har associerats med förlängning av QTc-intervallet. Vid behandling med vorikonazol har sällsynta rapporter om torsades de pointes förekommit hos patienter med andra riskfaktorer såsom kardiotoxisk kemoterapi, kardiomyopati, hypokalemi eller annan 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, framför allt om patienten har hjärtsvikt
- sinusbradykardi
- existerande symtomgivande arytmier

- samtidig behandling med läkemedel som man vet förlänger QTc-intervallet. Patienten ska följas för elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi innan man påbörjar samt under behandling med vorikonazol och rubbningar ska korrigeras, om nödvändigt (se avsnitt 4.2). En studie har genomförts på friska frivilliga vilken studerade påverkan av 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 msek (se avsnitt 5.1).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, främst rodnad och illamående, har observerats vid intravenös administrering av vorikonazol. Avbrytande av behandlingen bör övervägas beroende på symtomens svårighetsgrad (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. Störningar i leverfunktionen har vanligtvis varit reversibla vid utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Uppföljning av leverfunktion

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

Vid påtagligt förhöjda leverfunktionsvärden bör Voriconazole Accordpharma sättas ut, såvida inte den medicinska bedömningen av nytta-riskförhållandet för patienten motiverar fortsatt användning.

Leverfunktionen ska övervakas hos såväl barn som vuxna.

Allvarliga dermatologiska biverkningar

- Fototoxicitet

Voriconazol Accordpharma har även associerats med fototoxicitet, inklusive reaktioner som fräknar, lentigo, aktinisk keratos och pseudoporfyri. Det rekommenderas att alla patienter, inklusive barn, undviker exponering av direkt solljus och använder skyddande kläder och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF) under behandlingen med Voriconazol Accordpharma.

- Skivepitelcancer i huden (SCC)

Skivepitelcancer i huden (inklusive kutan 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, utsättning av Voriconazol Accordpharma och användning av alternativa antimykotika övervägas och patienten bör remitteras till en dermatolog. Vid fortsatt användning av Voriconazol Accordpharma bör dermatologisk utvärdering ske systematiskt och regelbundet, för att tillåta tidig upptäckt och behandling av premaligna lesioner. Voriconazol Accordpharma ska sättas ut om premaligna hudlesioner eller skivepitelcancer identifieras (se nedan avsnitt 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 Voriconazol Accordpharma 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 Voriconazol Accordpharma (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Skivepitelcancer i huden (SCC) (inklusive kutan SCC *in situ* eller Bowens sjukdom) har rapporterats i samband med långtidsbehandling med Voriconazol Accordpharma.

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

Synbiverkningar

Ihållande synbiverkningar inklusive dimsyn, optikusneurit och papillödem har rapporterats (se avsnitt 4.8)

Renala biverkningar

Akut njursvikt har observerats hos svårt sjuka patienter som behandlas med Voriconazol Accordpharma. Patienter som behandlas med vorikonazol behandlas sannolikt samtidigt 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 laboratorietuvärdering av njurfunktion, framför allt serumkreatinin.

Uppföljning av bukspottkörtelns funktion

Patienter, speciellt barn, med riskfaktorer för akut pankreatit (som t.ex. nyligen genomförd kemoterapi, hematopoetisk stamcellstransplantation) ska observeras noga under behandling med Voriconazole Accordpharma. 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 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 skivepitelcancer har rapporterats krävs strikta ljusskyddande åtgärder i denna patientpopulation. För barn som drabbas av fotoåldringsskador, som lentiginos 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 skivepitelcancer, 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 var 24:e timme (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 och 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 opioider (CYP3A4-substrat)

En minskning av dosen av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opioider 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 opioider (CYP3A4-substrat)

En minskning av dosen oxikodon och andra långverkande opioider 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. En reducerad dos och/eller förlängd tid mellan doseringstillfällena av vorikonazol och flukonazol som skulle eliminera denna effekt har inte fastställts. Biverkningar kopplade till vorikonazol ska följas upp när läkemedlet används efter tidigare flukonazolbehandling (se avsnitt 4.5).

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Cyklodextriner

Detta läkemedel innehåller 2060 mg cyklodextriner i en injektionsflaska, motsvarande 103 mg/ml efter beredning i 20 ml. Cyklodextriner är hjälpämnen som kan påverka egenskaperna (så som toxicitet) hos den aktiva substansen och andra läkemedel. Säkerhetsaspekter för cyklodextriner har övervägts under utveckling och säkerhetsutredning för läkemedlet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vorikonazol metaboliseras av och hämmar aktiviteten hos CYP450-isoenzymer, CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A4. Hämmare eller inducerare av dessa isoenzymer kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol. Vorikonazol kan potentiellt öka plasmakoncentrationen av substanser som metaboliseras av dessa CYP450-isoenzymer, 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. 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} , representerar arean under kurvan under ett doseringsintervall, AUC_t arean under kurvan från tidpunkt noll till mätbara värden och $AUC_{0-\infty}$ arean under kurvan från tidpunkt noll till oändlighet.

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 farmakokinetisk betydelse men som kan vara av kliniskt intresse inom behandlingsområdet.

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktioner Geometriska medelförändringar (%)	Rekommendationer om samadministrering
Astemizol, cisaprid, pimoqid, kinidin, terfenadin och ivabradin [CYP3A4-substrat]	Även om det inte har studerats, kan de ökade plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel leda till QTc-förlängning och i sällsynta fall till torsades de pointes.	Kontraindicerade (se avsnitt 4.3)
Karbamazepin och långverkande barbiturater (t.ex. fenobarbital, mefobarbital) [potenta CYP450-inducerare]	Även om det inte har studerats, är det sannolikt att karbamazepin och långverkande barbiturater signifikant minskar plasmakoncentrationen av vorikonazol.	Kontraindicerade (se avsnitt 4.3)
Efavirenz (en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare) [CYP450-inducerade, CYP3A4-hämmare och -substrat] Efavirenz 400 mg en gång dagligen samtidigt administrerat med vorikonazol 200 mg två gånger dagligen* Efavirenz 300 mg en gång dagligen samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg två gånger dagligen*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 % Jämfört med efavirenz 600 mg en gång dagligen Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % Jämfört med vorikonazol 200 mg två gånger dagligen Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %	Användning av standarddoser av vorikonazol med efavirenzdoser (400 mg en gång dagligen eller mer) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) Vorikonazol kan ges samtidigt som efavirenz om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg två gånger dagligen och efavirenzdosen sänks till 300 mg en gång dagligen. 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) [CYP3A4-substrat]	Även om det inte har studerats, höjer vorikonazol sannolikt plasmakoncentrationerna av ergotalkaloider och leder till ergotism.	Kontraindicerade (se avsnitt 4.3)
Lurasidon [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av lurasidon signifikant.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Naloxegol [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

	plasmakoncentrationerna av naloxegol signifikant.	
<p>Rifabutin [<i>potent CYP450-inducerare</i>]</p> <p>300 mg en gång dagligen</p> <p>300 mg en gång dagligen (administrerat samtidigt med vorikonazol 350 mg två gånger dagligen)*</p> <p>300 mg en gång dagligen (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg två gånger dagligen)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 %</p> <p>Jämfört med vorikonazol 200 mg två gånger dagligen Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Jämfört med vorikonazol 200 mg två gånger dagligen Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %</p>	<p>Samtidig behandling med vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan överväger riskerna. Underhållsdosen av vorikonazol kan höjas till 5 mg/kg intravenöst två gånger dagligen eller oral underhållsdosen från 200 mg till 350 mg två gånger dagligen (till patienter under 40 kg från 100 mg till 200 mg oralt två gånger dagligen) (se avsnitt 4.2). Noggrann uppföljning av fullständig blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol.</p>
<p>Rifampisin (600 mg en gång dagligen) [<i>potent CYP450-inducerare</i>]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %</p>	<p>Kontraindicerade (se avsnitt 4.3)</p>
<p>Ritonavir (proteashämmare) [<i>potent CYP450-inducerare, CYP3A4-hämmare och -substrat</i>]</p> <p>Hög dos (400 mg två gånger dagligen)</p> <p>Låg dos (100 mg två gånger dagligen)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} och AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och höga doser ritonavir (minst 400 mg två gånger dagligen) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p> <p>Samtidig administrering av vorikonazol och låg dos ritonavir (100 mg två gånger dagligen) ska undvikas om inte en nytta/riskbedömning för patienten motiverar användning av vorikonazol.</p>
<p>Johannesört [<i>CYP450-inducerare, P-glykoprotein-inducerare</i>] 300 mg tre gånger dagligen (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %</p>	<p>Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)</p>
<p>Tolvaptan [<i>CYP3A-substrat</i>]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av tolvaptan signifikant.</p>	<p>Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)</p>

Venetoklax [CYP3A-substrat]	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 en gång dagligen) [CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare]	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. Kontroll av biverkningar som har samband med vorikonazol rekommenderas om vorikonazol används direkt efter flukonazol.
Fenytoin [CYP2C9-substrat och potent CYP450-inducerare] 300 mg en gång dagligen 300 mg en gång dagligen (samtidig administrering med vorikonazol 400 mg två gånger dagligen)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 69 % Fenytoin C _{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC _τ ↑ 81 % Jämfört med vorikonazol 200 mg två gånger dagligen 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 två gånger dagligen eller oral dos från 200 mg till 400 mg två gånger dagligen, (100 mg till 200 mg oralt två gånger dagligen till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2).
Letermovir [CYP2C9- och CYP2C19-inducerare]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44 % Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51 %	Om samtidig administrering av vorikonazol och letermovir inte kan undvikas ska förlust av vorikonazols effekt övervakas.
Glasdegib [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av glasdegib och ökar risken för QTc-förlängning	Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas täta EKG-kontroller (se avsnitt 4.4).
Tyrosinkinashämmare (t.ex. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib,	Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationerna av	Om samtidig administrering inte kan undvikas rekommenderas sänkt dos av

dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [CYP3A4-substrat]	tyrosinkinashämmare som metaboliseras av CYP3A4.	tyrosinkinashämmaren (se avsnitt 4.4).
Antikoagulantia Warfarin (30 mg engångsdos, samtidigt administrerat med vorikonazol 300 mg två gånger dagligen) [CYP2C9-substrat] Andra orala kumariner (t.ex. fenprokumon, acenokumarol) CYP2C9- och CYP3A4-substrat]	Den maximala ökningen av protrombintiden var ungefär en fördubbling. Även om det inte har studerats, kan vorikonazol höja plasmakoncentrationen av kumariner vilket kan ge en förlängd protrombintid.	Noggrann övervakning av protrombintiden eller andra lämpliga antikoagulationstester rekommenderas, och dosen av antikoagulantia ska justeras i enlighet med dessa.
Ivakaftor [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av ivakaftor med risk för ökade biverkningar.	Sänkt dos av ivakaftor rekommenderas.
Benzodiazepiner [CYP3A-substrat] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. engångsdos) Midazolam (7,5 mg oral engångsdos) Andra bensodiazepiner (t.ex. triazolam, alprazolam)	I en oberoende publicerad studie var midazolams $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-faldigt I en oberoende publicerad studie var midazolams C_{max} ↑ 3,8-faldigt midazolams $AUC_{0-\infty}$ var ↑ 10,3-faldigt Även om det inte har studerats, höjer vorikonazol sannolikt plasmakoncentrationen av andra benzodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till en förlängd sedativ effekt.	Sänkt dos av bensodiazepiner ska övervägas.
Immunsuppressiva medel [CYP3A4-substrat] Sirolimus (2 mg engångsdos) Everolimus [även P-gP-substrat] Ciklosporin (hos stabila njurtransplanterade patienter som fick	I en oberoende publicerad studie var: Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-faldigt Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-faldigt Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av everolimus signifikant. Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %	Samtidig administrering av vorikonazol och sirolimus är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant höja koncentrationerna av everolimus (se avsnitt 4.4). När behandling med vorikonazol påbörjas hos

<p>permanent ciklosporinbehandling)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg, engångsdos)</p>	<p>Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221 %</p>	<p>patienter som sedan tidigare behandlas med ciklosporin rekommenderas att ciklosporindosen halveras och att nivåerna av ciklosporin följs noga. Förhöjda ciklosporinnivåer har setts 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 tidigare behandlats 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 opioider [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 opioider som metaboliseras av CYP3A4 (till exempel hydrokodon) ska övervägas. Noggrann övervakning avseende opioidrelaterade biverkningar kan bli nödvändig.</p>
<p>Metadon (32-100 mg en gång dagligen) [CYP3A4-substrat]</p>	<p>R-metadon (aktivt) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivt) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUC_{τ} ↑ 103 %</p>	<p>Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av metadon, inkluderande QTc-förlängning, rekommenderas. Sänkning av metadondosen kan bli nödvändig.</p>
<p>Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) [CYP2C9-substrat]</p> <p>Ibuprofen (400 mg engångsdos)</p>	<p>S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %</p>	<p>Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av NSAID rekommenderas. Sänkning av dosen NSAID kan bli nödvändig.</p>

Diklofenak (50 mg engångsdos)	Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	
Omeprazol (40 mg en gång dagligen)* [CYP2C19-hämmare; CYP2C19- och CYP3A4-substrat]	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.
Orala antikonceptionsmedel* [CYP3A4-substrat; CYP2C19-hämmare] Noretisteron/etinyloestradiol (1 mg/0,035 mg en gång dagligen)	Etinyloestradiol C_{max} ↑ 36 % Etinyloestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Övervakning avseende biverkningar av orala antikonceptionsmedel, samt biverkningar av vorikonazol, rekommenderas.
Kortverkande opioider [CYP3A4-substrat] Alfentanil (20 mikrog/kg en gångsdos, i kombination med naloxon) Fentanyl (5 mikrog/kg, engångsdos)	I en oberoende publicerad studie: Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-faldigt I en oberoende publicerad studie: Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-faldigt	Sänkt dos av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opioider 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 opioider rekommenderas.
Statiner (t.ex. lovastatin) [CYP3A4-substrat]	Även om det inte har studerats, höjer vorikonazol sannolikt plasmakoncentrationen av statiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan orsaka rabdomyolys.	Om samtidig administrering av vorikonazol och statiner som metaboliseras av CYP3A4 inte kan undvikas ska sänkt dos av statiner övervägas.
Sulfonureider (t.ex. tolbutamid, glipizid, glyburid) [CYP2C9-substrat]	Även om det inte har studerats, höjer vorikonazol 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) [CYP3A4-substrat]	Även om det inte har studerats, höjer vorikonazol sannolikt plasmakoncentrationen av vinkaalkaloider vilket kan orsaka neurotoxicitet.	Sänkt dos av vinkaalkaloider ska övervägas.
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 varje form av läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt, och 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, och 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 två gånger dagligen) [ospecifik CYP450-hämmare, höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Ingen dosjustering
Digoxin (0,25 mg en gång dagligen) [P-glykoprotein substrat]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Indinavir (800 mg tre gånger dagligen) [CYP3A4-hämmare och -substrat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Makrolidantibiotika Erytromycin (1 g två gånger dagligen) [CYP3A4-hämmare] Azitromycin (500 mg en gång dagligen)	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-glukuronyltransferassubstrat]	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 inhalerade 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 två gånger dagligen) <i>[höjer pH i magsäcken]</i>	Vorikonazol C _{max} och AUC _τ ↔	Ingen dosjustering
Flukloxacillin [CYP450-inducerare]	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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data för behandling av gravida kvinnor med Voriconazol Accordpharma saknas.

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

Voriconazole Accordpharma 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 Accordpharma.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Voriconazole Accordpharma 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 (omfattande 1 603 vuxna patienter i terapeutiska prövningar) och ytterligare 270 vuxna i profylaktiska prövningar. 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 nedsatt syn, feber, hudutslag, kräkningar, illamående, diarré, huvudvärk, perifert ödem, onormala leverfunktionsvärden, andningssvårigheter 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 med ett möjligt kausalt samband och deras frekvenskategorier hos 1 873 vuxna från sammanslagna terapeutiska (1 603) och profylaktiska (270) studier, indelade efter organklass och frekvens.

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 allvarlighet.

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 och maligna (samt cystor och polyper)					Skivepitel-cancer (inklusive kutan SCC <i>in situ</i> eller Bowens sjukdom)*
Blodet och lymfsystemet		Agranulocytos ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi	Benmärgssvikt, lymfadenopati, eosinofili	Dis-seminerad intravaskulär koagulation	
Immunsystemet			Överkänslighet	Anafylaktisk reaktion	
Endokrina systemet			Binjureinsufficiens, hypotyroidism	Hyper-tyroidism	
Metabolism och nutrition	Perifert ödem	Hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi			
Psykiska störningar		Depression, hallucinationer, ångest, sömnlöshet,			

		agitation, förvirring			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, synkope, tremor, hypertoni ³ , parestesi, sömnhighet, yrsel	Hjärnödem, encefalopati ⁴ , extrapyramidala symtom ⁵ , perifer neuropati, ataxi, hypoestesi, smakrubbning	Hepatisk encefalopati, Guillain-Barres syndrom, nystagmus	
Ögon	Nedsatt syn ⁶	Näthinneblödning	Synergsstörning 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 vid EKG, supraventrikulär takykardi	Torsades de pointes, totalt AV-block, grenblock, nodal rytm	
Blodkärl		Hypotoni, flebit	Tromboflebit, lymfangit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Andnings-svårigheter ⁹	Akut respiratoriskt distressyndrom (ARDS), 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, förstörd 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 , läkemedelsreaktion med	Kutan lupus erythematosus*, fräknar*, lentigo*

				eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem, aktinisk keratos*, pseudo-porfyri, erythema multiforme, psoriasis, läkemedels-utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärtor	Artrit		Periostit*
Njurar och urinvägar		Akut njursvikt, hematuri	Tubulär njurnekros, proteinuri, nefrit		
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Feber	Bröstmärta, ansiktsödem ¹¹ , asteni, frossa	Reaktion vid infusionsstället, influensaliknande sjukdom		
Undersökningar		Förhöjt blodkreatinin	Förhöjt blodurea, förhöjda kolesterolvärden		

*Biverkningar som har identifierats efter godkännandet.

¹ Inkluderar febril neutropeni och neutropeni.

² Inkluderar immunologisk trombocytopen purpura.

³ Inkluderar nackstelhet och stelkramp.

⁴ Inkluderar hypoxisk-ischemisk encefalopati och metabol encefalopati.

⁵ Inkluderar akatysi och parkinsonism.

⁶ Se stycket ”Synnedsättningar” i avsnitt 4.8.

⁷ Långvarig optisk neurit har rapporterats efter godkännandet för försäljning. 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 synnedsättningar (inkluderande dimsyn, ljusskygghet, kloropsi, kromatopsi, färgblindhet, cyanopsi, ögonstörning, halofenomen, nattblindhet, oscillopsi, fotopsi, skintillerande skotom, nedsatt synskärpa, förstärkt synupplevelse av ljus, synfältsdefekt, glaskroppsgrumlingar och xantopsi) med vorikonazol 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, fastän reaktionen sker med stor sannolikhet i retina. När vorikonazols inverkan på retinafunktionen studerades på friska frivilliga, orsakade vorikonazol en minskning av elektroretinogram (ERG)-vågornas amplitud. ERG mäter elektriska strömmar i retina. ERG-förändringar utvecklades inte under 29 dagars behandling och var helt reversibla efter utsättande av vorikonazol.

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

Hudreaktioner

Hudreaktioner var mycket vanliga hos patienter som behandlats med vorikonazol i kliniska prövningar, men 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 vanliga), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (sällsynta), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (sällsynta) samt erytema multiforme (sällsynta) vid behandling med Voriconazol Accordpharma (se avsnitt 4.4).

Om en patient utvecklar hudutslag ska denne observeras noga och behandlingen med Voriconazol Accordpharma ska sättas ut om lesionerna förvärras. Fotosensitivetsreaktioner har rapporterats, såsom fräknar, lentigo och aktinisk keratos, framför allt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Skivepitelcancer i huden (inklusive kutan SCC *in situ* eller Bowens sjukdom) har rapporterats hos patienter som behandlats med Voriconazol Accordpharma under längre perioder, mekanismen bakom detta har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Leverfunktionsprover

Den vanliga frekvensen av transaminasförhöjningar $> 3 \times \text{ULN}$ (vilket inte nödvändigtvis är 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 både terapi och profylax. Avvikelser i leverfunktionsprover kan eventuellt ha ett samband med högre plasmakoncentrationer och/eller doser. Merparten av de onormala leverfunktionsproverna återgick till det normala under behandlingen utan dosjustering eller efter dosjustering, ibland först efter att behandlingen avslutats.

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 en intravenös infusion av vorikonazol har friska personer upplevt anafylaktoida reaktioner inklusive rodnad, feber, svettning, takykardi, tryckkänsla över bröstet, dyspné, yrsel, illamående, klåda och hudutslag. Symtomen uppträdde omedelbart efter starten av infusionen (se avsnitt 4.4).

Profylax

I en öppen, jämförande, multicenterstudie som jämförde vorikonazol och itraconazol som primärprofylax hos vuxna och unga mottagare av allogent hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) utan tidigare konstaterad eller sannolik invasiv svampinfektion (IFI), rapporterades utsättning av vorikonazol på grund av biverkningar hos 39,3 % av försökspersonerna jämfört med 39,6 % av försökspersonerna i itraconazolarmen. 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 itraconazol.

Pediatrik population

Säkerheten för vorikonazol har studerats på 288 barn i åldern 2 till < 12 år (169) och 12 till < 18 år (119), vilka fick vorikonazol för profylaktisk (183) eller terapeutisk användning (105) i kliniska studier. Säkerheten för vorikonazol undersöktes hos ytterligare 158 pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år med specialtillstånd (i compassionate use-program). Säkerhetsprofilen hos dessa barnpatienter var liknande den som sågs hos vuxna. Hos pediatrika patienter har dock oftare rapporterats förhöjda leverenzymvärden i kliniska provningar som biverkningar jämfört med vuxna (14,2 % förhöjda transaminasvärden hos barn jämfört med 5,3 % hos vuxna). Data som inkommit efter marknadsintroduktion tyder på en högre incidens för hudreaktioner (särskilt erytema) i den pediatrika populationen jämfört med vuxna. Hos de 22 patienter yngre än två år som behandlades med vorikonazol med specialtillstånd, rapporterades följande biverkningar (för vilka samband med vorikonazol inte kan uteslutas): fotosensitivetsreaktion (1), arytmier (1), pankreatit (1), förhöjda bilirubinvärden (1), förhöjda leverenzymvärden (1), hudutslag (1) och papillödem (1). Fall av pankreatit hos barn har rapporterats efter marknadsintroduktionen av läkemedlet.

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 tre fall av oavsiktlig överdosering. Samtliga fall inträffade hos barn, som fick upp till fem 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, hydroxietylglucuronat, kan hemodialyseras med en clearance på $37,5 \pm 24$ ml/min. Vid en överdos kan hemodialys bidra till att avlägsna vorikonazol och hydroxietylglucuronat ur kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazol- och tetrazolderivat, ATC-kod: J02AC03

Verkningsmekanism

Vorikonazol är ett antimykotikum av triazoltyp. Den primära verkningsmekanismen är hämning av svampens CYP450-medierade demetylering av 14-alfa-lanosterol, 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 provningar, var medianen för genomsnitts- och maximumplasmakoncentrationerna hos enskilda försökspersoner i studierna 2 425 ng/ml (interkvartil spridning 1 193 till 4 380 ng/ml)

respektive 3 742 ng/ml (interkvartil spridning 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 samband har inte undersökts i profylaktiska studier.

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

Klinisk effekt och säkerhet

In vitro uppvisar vorikonazol bredspektrumaktivitet med antimykotisk aktivitet mot *Candida*-species (inklusive flukonazolresistenta *C. krusei* och resistenta stammar av *C. glabrata* och *C. albicans*) samt fungicid aktivitet mot alla *Aspergillus*-species som testats. Vorikonazol visar också fungicid aktivitet *in vitro* mot svamp patogener vilka har begränsad känslighet mot existerande antimykotiska medel. Dessa är till exempel *Scedosporium* eller *Fusarium*.

Klinisk effekt (definierat som fullständigt eller partiellt 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 *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* och *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp inkluderande *S. apiospermum*, *S. prolificans* och *Fusarium* spp.

Andra behandlade svampinfektioner (ofta med antingen partiellt eller fullständigt svar) inkluderade även följande enstaka fall av: *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*-infektioner.

Aktivitet *in vitro* mot kliniska isolat har observerats för följande patogener: *Acremonium* spp, *Alternaria* spp, *Bipolaris* spp, *Cladophialophora* spp och *Histoplasma capsulatum*. Koncentrationer av vorikonazol som krävs att hämma tillväxten av de flesta stammarna har varit 0,05–2 mikrog/ml.

Aktivitet *in vitro* har visats mot följande patogener, men den kliniska signifikansen är oklar: *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.

Species mest förekommande vid humana infektioner är bland annat *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*-species inte konstant. Exempelvis för *C. glabrata* är minsta inhibitoriska koncentration (MIC) för vorikonazol hos flukonazol-resistenta isolat proportionellt högre än för flukonazol-känsliga 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

Candida- och Aspergillus-species	Minsta Inhibitoriska Koncentration (MIC) - brytpunkt (mg/l)	
	≤S (Känslighet)	>R (Resistens)

<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
<i>Candida krusei</i>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
Icke-speciesrelaterade brytpunkter för <i>Candida</i> ³	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Otillräcklig evidens ⁵	Otillräcklig evidens ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Otillräcklig evidens ⁵	Otillräcklig evidens ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Otillräcklig evidens ⁵	Otillräcklig evidens ⁵
Icke-speciesrelaterade brytpunkter ⁶	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens

¹Stammar med MIC-värden över känslighet/intermediär (S/I)-brytpunkter är ovanliga eller har ännu ej rapporterats. Identifikation och antimykotiskt känslighetstest av ett sådant isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste det skickas till ett referenslaboratorium. Innan det finns evidens gällande kliniskt svar för bekräftade isolat med MIC-värden över nuvarande resistensbrytpunkter ska de rapporteras som resistent. Ett kliniskt svar på 76 % uppnåddes vid infektioner som orsakats av de species som anges nedan när MIC-värdena var lägre än eller lika med de epidemiologiska cut off-värdena. Därför anses vildtypspopulationer av *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis* vara mottagliga.

² Epidemiologiska cut-off-värden (ECOFF) för dessa species är generellt högre än för *C. albicans*.

³ Icke-speciesrelaterade brytpunkter har huvudsakligen fastställts baserat på FK/FD-data och är oberoende av MIC-distributionerna av specifika *Candida*-species. De ska endast användas för organismer som inte har specifika brytpunkter.

⁴ Area of technical uncertainty (ATU) är 2. Rapportera som R med följande kommentar: "I vissa kliniska situationer (icke-invasiva infektionsformer) kan vorikonazol användas förutsatt att tillräcklig exponering kan säkerställas".

⁵ ECOFF-värdena för dessa species är generellt en tvåfaldig spädning högre än för *A. fumigatus*.

⁶ Icke-speciesrelaterade brytpunkter har inte fastställts

Klinisk erfarenhet

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

Aspergillus-infektioner – effekt hos aspergilluspatienter med dålig prognos

Vorikonazol har fungicidaktivitet mot *Aspergillus* spp. *in vitro*. Förbättrad effekt och överlevnad visades för vorikonazol i förhållande till konventionellt amfotericin B vid primär 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 7 dagar. Efter det var det möjligt att byta till den orala formuleringen med en dos på 200 mg var 12:e timme. Mediantiden för iv-behandlingen med vorikonazol var 10 dagar (intervall 2–85 dagar). Efter iv-behandling med vorikonazol var mediandurationen av oral behandling med vorikonazol 76 dagar (intervall 2–232 dagar).

Ett tillfredsställande globalt svar (fullständig eller partiell resolution av alla tillhörande symtom, röntgenologiska/bronkoskopiska avvikelser som förekom vid randomisering) sågs hos 53 % av de vorikonazolbehandlade patienterna jämfört med 31 % av patienterna behandlade med jämförelsepreparatet. Överlevnadsfrekvensen mer än 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 deltagande i studien beroende på toxiska effekter.

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

Studierna inkluderade cerebral-, sinus-, pulmonar- och disseminerad aspergillost hos patienter med benmärgs- och 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 visades i en öppen jämförande studie. 370 patienter (äldre än 12 år), utan neutropeni och med dokumenterad växt av candida i blodet inkluderades. Av dessa behandlades 248 med vorikonazol. Nio patienter i vorikonazolgruppen och fem i gruppen som gavs amfotericin B följt av flukonazol hade också mykologiskt bekräftad djup vävnadsinfektion. Patienter med njurinsufficiens uteslöts ur studien. Medianbehandlingstiden var 15 dagar i båda behandlingsgrupperna. I den primära analysen definierades positivt svar 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. Behandlingssvaret bedömdes av en utvärderingsgrupp (Data Review Committee) utan kännedom om vilket läkemedel som givits. 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 utvärderingsgrupps (DRC) bedömningar vid sista tillgängliga tidpunkt i studien (efter behandlingens avslutande, eller 2, 6 eller 12 veckor efter behandlingens avslutande) uppskattades ett positivt svar till 65 % resp. 71 % för vorikonazolgruppen och gruppen med amfotericin B följt av flukonazol.

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

Tidpunkt	Vorikonazol (N = 248)	Amfotericin B → flukonazol (N = 122)
Efter behandlingens avslutande	178 (72 %)	88 (72 %)
2 veckor efter behandlingens avslutande	125 (50 %)	62 (51 %)
6 veckor efter behandlingens avslutande	104 (42 %)	55 (45 %)
12 veckor efter behandlingens avslutande	104 (42 %)	51 (42 %)

Allvarliga behandlingsresistenta *Candida*-infektioner

Studien inkluderade 55 patienter med allvarliga behandlingsresistenta systemiska *Candida*-infektioner (inklusive candidemi, disseminerad candidemi och andra invasiva *Candida*-infektioner) där tidigare antimykotisk behandling framförallt med flukonazol, hade varit ineffektiv. Bra behandlingsresultat sågs hos 24 patienter (15 fullständiga, 9 partiella svar). Vid infektioner av flukonazolresistenta non *albicans* arter sågs bra behandlingsresultat hos 3/3 *C. krusei* (3 fullständiga svar) och 6/8 *C. glabrata* (fem fullständiga, ett partiellt svar). Dessa kliniska data stöds av inkomplett information om känsligheten.

Scedosporium- och *Fusarium*-infektioner

Vorikonazol visade sig vara effektiv mot följande sällsynta svamppatogener:

Scedosporium spp.: Vorikonazol var effektiv hos 16 (sex fullständiga, tio 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.: Vorikonazol var effektiv hos 7 (tre fullständiga, fyra partiella svar) av 17 patienter. Av dessa sju patienter hade tre en ögoninfektion, en hade en sinusit och tre hade disseminerad infektion. Ytterligare fyra patienter med fusarios hade en infektion som orsakats av flera patogener; två av dessa patienter uppnådde 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 (IFI) – Effekt hos mottagare av hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) utan tidigare belagd eller trolig IFI

Vorikonazol jämfördes med itraconazol som primärprofylax i en öppen, jämförande multicenterstudie av vuxna och unga mottagare av hematopoietisk stamcellstransplantation utan tidigare belagd eller trolig invasiv svampinfektion (IFI). Framgångsrik profylax definierades som förmåga att fortsätta profylaktisk användning av studieläkemedlet i 100 dagar efter HSCT (utan avbrott > 14 dagar) och överlevnad utan belagd eller trolig IFI i 180 dagar efter HSCT. Den modifierade intent-to-treat- (MITT)-gruppen omfattade 465 mottagare av allogena 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 itraconazol. Mediandurationen av profylax med studieläkemedlet var 96 dagar för vorikonazol och 68 dagar för itraconazol i MITT-gruppen.

Framgångsfrekvens och sekundära effektmått visas i tabellen nedan:

Studiens effektmått	Vorikonazol N = 224	Itraconazol N = 241	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (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
Överlevde till dag 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Utvecklade belagd eller trolig IFI till dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Utvecklade belagd eller trolig IFI till dag 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Utvecklade belagd eller trolig IFI under profylax med studieläkemedlet	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Primärt effektmått i studien

** Skillnad i andelar, 95 % KI och p-värden beräknade 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)	Itraconazol (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 mottagare av hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) med tidigare konstaterad eller sannolik IFI

Vorikonazol undersöktes som sekundärprofylax i en öppen, icke-jämförande multicenterstudie på vuxna mottagare av allogenisk hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) med tidigare konstaterad eller sannolik invasiv svampinfektion (IFI). Det primära effektmåttet var frekvens av konstaterad eller sannolik IFI under det första året efter HSCT. MITT-gruppen omfattade 40 patienter med tidigare IFI, varav 31 med aspergillos, fem med candidiasis och fyra med andra IFI. Mediandurationen av profylax med studieläkemedlet var 95,5 dagar i MITT-gruppen.

Konstaterad eller sannolik IFI utvecklades hos 7,5 % (3/40) av patienterna under det första året efter HSCT. En av dessa var 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 och 164 patienter mer än 6 månader.

Pediatrik population

53 barn (i åldern 2 till < 18 år) behandlades med vorikonazol i två prospektiva, öppna, icke-jämförande, kliniska multicenterprövningar. En studie rekryterade 31 patienter med möjlig, belagd eller trolig invasiv aspergillos (IA), varav 14 patienter hade belagd 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. Av dessa patienter ingick 17 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 behandlingens avslutande 85,7 % (6/7) och för patienterna med EC var den globala svarsfrekvensen vid behandlingens avslutande 70 % (7/10). 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

I en placebokontrollerad, randomiserad, engångsdos-, crossover-studie utförd på friska frivilliga studerades effekt på QTc-intervallet 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 msec. och efter 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 hematopoietisk 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 mätnad av metaboliseringen. En proportionellt större ökning av exponering ses med ökande dos. Det beräknas att en ökning av den orala 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) uppnår en liknande vorikonazol-exponering som intravenös vorikonazol 3 mg/kg. En 300 mg (eller 150 mg för patienter under 40 kg) oral underhållsdos ger en liknande vorikonazol-exponering som intravenös 4 mg/kg. När den rekommenderade intravenösa eller orala laddningsdoseringsen administreras, uppnås plasmakoncentrationer nära steady-state inom de först 24 timmarna. Vid en upprepade dosering två gånger dagligen, utan laddningsdos, sker en ackumulering med steady-state plasmakoncentrationer av vorikonazol uppnådda senast vid dag 6, hos större delen av försökspersonerna.

Säkerheten vid långvarig användning av hydroxipropylbetadex hos människor är begränsad till 21 dagar (250 mg/kg/dag).

Absorption

Vorikonazol absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering, och maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) uppnås 1–2 timmar efter given dos. Den totala 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 som hade fått vorikonazol med specialtillstånd visade detekterbara koncentrationer av vorikonazol hos samtliga patienter.

Metabolism

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

Den interindividuelle variabiliteten för vorikonazols farmakokinetik är hög.

Studier *in vivo* visade att CYP2C19 är signifikant involverat i metaboliseringen 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-faldig exponering av vorikonazol (AUC_{τ}) än sina motsvarigheter homozygota snabba metaboliserare. Heterozygota snabba metaboliserare har i genomsnitt dubbel exponering av vorikonazol jämfört med homozygota snabba metaboliserare. Den huvudsakliga metaboliten av vorikonazol är N-oxiden, som utgör 72 % av

cirkulerande radioaktivt märkta metaboliter i plasma. Då den här metaboliten har minimal antimykotisk aktivitet den förväntas inte bidra till den samlade effekten av vorikonazol.

Eliminering

Vorikonazol elimineras via hepatisk metabolism. Mindre än 2 % av dosen utsöndras oförändrat 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 oral 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 dosnivån 200 mg (oral).

På grund av den icke-linjära farmakokinetiken, korrelerar den terminala halveringstiden inte med ackumulering eller elimination av vorikonazol.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Kön

I en studie med upprepad oraldosering var C_{max} och AUC_{τ} 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_{τ} mellan friska äldre män och friska äldre kvinnor (≥ 65 år). I kliniska studier 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 oral dosering var C_{max} och AUC_{τ} 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_{τ} sågs mellan friska äldre kvinnor (≥ 65 år) och friska unga kvinnor (18–45 år).

I de kliniska 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 (12 till < 17 år). Multipla intravenösa doser på 3, 4, 6, 7 och 8 mg/kg två gånger dagligen och upprepade 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. Intravenösa laddningsdoser på 6 mg/kg i.v. två gånger dagligen dag 1 följt av 4 mg/kg intravenös dos 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 visade 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. Exponering av vorikonazol vid en 8 mg/kg intravenös dos 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 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 på ett liknande sätt som barn än som ungdomar/vuxna. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys borde man till 12–14-åriga ungdomar som vägde mindre än 50 kg, ge barndoser (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

I en studie med en peroral engångsdos (200 mg) till försökspersoner med normal njurfunktion och 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 avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Efter en oral 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 nedsatt leverfunktion.

I en studie med upprepade orala doser var AUC_τ likartad hos försökspersoner med måttlig levercirros (Child-Pugh B) som fick 100 mg två gånger dagligen och försökspersoner med normal leverfunktion som fick dosen 200 mg två gånger dagligen. Farmakokinetiska data för patienter med kraftig levercirros (Child-Pugh C) saknas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering tyder på att levern är målorganet för vorikonazol. Liksom med andra antimykotiska preparat, levertoxicitet inträffade då plasmakoncentrationerna var liknande dem som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. I råtta, mus och hund inducerade vorikonazol även små binjurförändringar. Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inga särskilda risker för människa.

I reproduktionsstudier visades vorikonazol vara teratogent hos råtta och embryotoxiskt hos kanin vid systemisk exponering jämförbar med den som erhålls hos människa vid terapeutiska doser. I pre- och postnatal utvecklingsstudie på råtta då lägre exponeringar användes än dem som erhålls med terapeutiska doser hos människa, förlängde vorikonazol tiden för dräktighet och förlossningsarbete, och orsakade dystoki med maternal mortalitet och reducerad perinatal överlevnad av ungarna som konsekvens. Effekterna på förlossningen är troligen medierade av speciesspecifika mekanismer, omfattande reduktion av östradiolnivåer, och är överensstämmande med dem som observerats för andra azolantimykotika. 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
Argininhydroklorid
Natriumhydroxid (för pH justering)
Saltsyra, koncentrerad (för pH justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Voriconazol Accordpharma ska inte administreras i samma intravenösa slang eller kanyl samtidigt med andra intravenösa produkter. När Voriconazol Accordpharma-infusionen avslutats kan slangen användas för att administrera andra intravenösa produkter.

Vid beredning med vatten för injektionsvätskor kan Voriconazol Accordpharma inte användas i kombination med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska eller natriumlaktat-injektionslösning (Compound Sodium Lactate för intravenös infusion) på grund av låg osmolalitet.

Blodprodukter och korttids infusion av elektrolytkoncentrat: Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi bör korrigeras innan behandling med vorikonazol påbörjas (se avsnitt 4.2 ja 4.4). Voriconazol Accordpharma ska inte administreras samtidigt med någon blodprodukt eller någon kortvarig infusion av koncentrerad elektrolytlösning inte ens via separata intravenösa slangar.

Total parenteral nutrition: Total parenteral nutrition behöver *inte* avbrytas under administrering av Voriconazol Accordpharma, men sådana näringsprodukter ska administreras via en separat intravenös slang. Om patienten infunderas med parenteral nutrition via en flerlumenkateter, ska produkten för total parenteral nutrition administreras genom en annan ingång än Voriconazol Accordpharma. Voriconazol Accordpharma får inte spädas med 4,2 % (42 mg/ml) natriumbikarbonat-infusionsvätska. Blandbarhet 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: 24 månader

Efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av lösningar beredda med 19,0 ml vatten för injektionsvätskor eller 19,0 ml 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid-lösning för infusion har visats för 24 timmar vid rumstemperatur (15–25 °C) och i kylskåp (2–8 °C).

Efter utspädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning i vätskor som beskrivs i avsnitt 6.6 till 0,5 mg/ml och 5,0 mg/ml har visats för 24 timmar vid rumstemperatur (15–25 °C) och 48 timmar i kylskåp (2–8 °C).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsvillkor före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte överstiga 24 timmar i 2–8 °C, såvida inte beredningen/spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30 °C. Förvaras i originalförpackning skyddat mot ljus.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 30 ml klar glasflaska typ I med en klorobutylpropp och ett aluminiumlock med polypropensigill av plast.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Innehållet i en injektionsflaska löses upp i 19 ml vatten för injektionsvätskor eller 19 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionslösning för att ge en uttagbar volym av 20 ml klar lösning innehållande 10 mg/ml vorikonazol. Använd inte injektionsflaskan med Voriconazol Accordpharma om vakuumet inte drar vätskan in i injektionsflaskan. Det rekommenderas att en standard 20 ml (icke-automatisk) spruta används för att säkerställa den exakta volymen (19,0 ml) sterilt vatten för injektioner eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionslösning. Detta läkemedel är avsett för engångsbruk och oanvänd lösning ska kasseras. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Tillsätt det beredda koncentratet som krävs till den rekommenderade kompatibla infusionslösningen (nedan) för att få en slutlig lösning innehållande 0,5–5 mg/ml vorikonazol.

Erforderliga mängder Voriconazol Accordpharma-koncentrat 10 mg/ml

Vikt (kg)	Erforderlig mängd av Voriconazol Accordpharma-koncentrat (10 mg/ml)				
	3 mg/kg dos (injektionsflaskor)	4 mg/kg dos (injektionsflaskor)	6 mg/kg dos (injektionsflaskor)	8 mg/kg dos (injektionsflaskor)	9 mg/kg dos (injektionsflaskor)
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)	-	-

Beredd lösning kan spädas med:

Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion

5 % (50 mg/ml) glukos och Ringer-laktat för intravenös infusion

5 % (50 mg/ml) glukos och 0,45 % (4,5 mg/ml) natriumklorid för intravenös infusion

5 % (50 mg/ml) glukos för intravenös infusion

5 % (50 mg/ml) glukos i 20 mEq kaliumklorid för intravenös infusion

5 % (50 mg/ml) glukos och 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid för intravenös infusion

Blandbarheten av Voriconazol Accordpharma med andra spädningsmedel än de som specificerats ovan eller i avsnitt 6.2 är inte känd.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33466

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29.9.2016/21.03.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.10.2024