

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vobanzl 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JANIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg vorikonatsolia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg vorikonatsolia.

Käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava edelleen ennen antoa.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen injektiopullo sisältää 88,74 mg natriumia.

Jokainen injektiopullo sisältää 2 400 mg hydroksipropylybeetadeksia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

pH: 5,0–7,0

Osmolaliteetti: 530 mOsm/kg ± 10 %

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vobanzl on laajakirjoinen triatsoleihin kuuluva sienilääke, ja sen käyttöaiheet aikuisille ja > 2-vuotiaille lapsille ovat seuraavat:

Invasiivisen aspergilloosin hoito.

Kandidemian hoito potilailla, joilla ei ole neutropeniaa.

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

*Scedosporium*- ja *Fusarium*-lajien aiheuttamien vakavien sieni-infektioiden hoito.

Vobanzl-valmistetta tulisi antaa pääasiallisesti potilaille, joilla on progressiivisia, mahdollisesti henkeä uhkaavia infektiota.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

Vobanzl-infusion enimmäisnopeudeksi suositellaan 3 mg/kg tunnissa 1–3 tunnin aikana.

Vorikonatsolista on saatavana myös seuraavat lääkemuodot: 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten, 50 mg ja 200

mg kalvopäällysteiset tabletit.

## Hoito

### *Aikuiset*

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

Tarkemmat vorikonatsolin annossuositukset on annettu oheisessa

taulukossa:

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

\*Myös 15-vuotiaat ja tätä vanhemmat potilaat.

### Hoidon kesto

Hoidon keston tulee olla niin lyhyt kuin mahdollista potilaan kliinisen ja mykologisen vasteen mukaan. Jos pitkäaikainen altistus kestää yli 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kliinisiä tietoja suonensisäisesti annettun hydroksipropyylibeetadeksin turvallisuudesta pitkäaikaishoidossa on vain vähän (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. Alle 40 kg painaville potilaille oraalista annosta voidaan suurentaa 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Jos potilas ei siedä hoitoa näillä suuremmilla annoksilla, suun kautta annettavaa annosta pienennetään 50 mg kerrallaan ylläpitoannokseen 200 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 100 mg kahdesti vuorokaudessa alle 40 kg painaville potilaille).

Profylaktisessa käytössä, ks. alla.

*Lapset (2–<12-vuotiaat) ja nuoret, pienipainoiset murrosikäiset (12–14-vuotiaat, jotka painavat < 50 kg)* Vorikonatsolia annetaan lasten annostuksella, koska näillä nuorilla murrosikäisillä vorikonatsolin metabolia saattaa olla enemmän lasten kuin aikuisten kaltainen.

Suosittelut annostus on seuraava:

	Laskimoon	Suun kautta
<b>Kyllästysannos (ensimmäiset 24 tuntia)</b>	9 mg/kg 12 tunnin välein	Ei suositella

<b>Ylläpitoannos (ensimmäisten 24 tunnin jälkeen)</b>	8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa	9 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (enimmäisannos 350 mg kahdesti vuorokaudessa)
---	--------------------------------	--

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

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

*Kaikki muut nuoret (12–14-vuotiaat, jotka painavat  $\geq 50$  kg; 15–17-vuotiaat painosta riippumatta) Vorikonatsolia annetaan aikuisten annos.*

Annoksen muuttaminen (2–<12-vuotiaat lapsipotilaat ja 12–14-vuotiaat nuoret, 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 kantasolujen siirtopäivänä 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 kääntheishyljintäsairaus (GvHD) (ks. kohta 5.1).

*Annustus*

Suosittelu hoito-ohjelma profylaksiaan on sama kuin hoidossa vastaaville ikäryhmille. Ks. yllä olevia hoitotaulukoita.

*Profylaksian kesto*

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

Jos vorikonatsolin käyttö profylaksiassa kestää kauemmin kuin 180 päivää (6 kuukautta), hyötö-riskitasapainon huolellista arviointia on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kliinisiä tietoja suonenensisäisesti annetun hydroksipropyylibeetadeksin turvallisuudesta pitkäaikaishoidossa on vain vähän (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 annossa muiden lääkkeiden kanssa

Rifabutiinia tai fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannosta suurennetaan annokseen 5 mg/kg laskimoon 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). Vorikonatsolihoito lopettamisen jälkeen efavirentsiannos palautetaan alkuperäiselle

tasolle (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Iäkkäät

Annosta eitarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Valmiste sisältämä kantaja-aine, hydroksipropyylibeetadeksi, akkumuloituu keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min) sairastavilla potilailla. Näille potilaille tulisikin antaa vorikonatsolia suun kautta, ellei potilaalle saatavan hyödyn takia ole tarpeellista käyttää laskimoon annosteltavaa vorikonatsolia. Näiden potilaiden seerumin kreatiinipitoisuuksia on tarkkailtava huolellisesti, ja jos sen nousua tapahtuu, tulisi harkita oraaliseen vorikonatsolihoitoon siirtymistä (ks. kohta 5.2). Käyttöä potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoidoa ei suositella.

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

Kantaja-aineen, hydroksipropyylibeetadeksin, puhdistuma on  $37,5 \pm 24$  ml/min hemodialyysissä.

### Maksan vajaatoiminta

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

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

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

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

### Pediatriset potilaat

Vorikonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2 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.

Kliinisiä tietoja suonensisäisesti annetun hydroksipropyylibeetadeksin turvallisuudesta lapsipotilailla on vain vähän.

### Antotapa

Vobanzl on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava (ks. kohta 6.6) ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon. Ei bolusinjektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **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 rifampisiinin, karbamatsepiinin, 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 suuri ritonaviiriannos pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia merkittävästi terveillä tutkimushenkilöillä (ks. kohta 4.5; pienet annokset, ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

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

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

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava määrätessä vorikonatsolia potilaille, joilla on ollut yliherkkyysreaktio jollekin atsolyhdisteelle (ks. myös kohta 4.8).

##### Hoidon kesto

Laskimoon annettavan hoidon keston ei pitäisi olla pidempi kuin 6 kuukautta (ks. kohta 5.3).

##### Sydän- ja verisuonivaikutukset

Vorikonatsoli on liitetty QTc-ajan pidentymiseen. Vorikonatsolia käyttäneillä potilailla, joilla on ollut muita riskitekijöitä, kuten kardiotoksinen kemoterapia, kardiomyopatia, hypokalemia tai muu samanaikainen lääkitys, joka on saattanut aiheuttaa tilan, on raportoitu harvoja tapauksia kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa.

Vorikonatsolia tulisi antaa varovasti potilaille, joilla on proarytmialle herkistäviä tekijöitä, kuten:

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

### Infusointiin liittyvät reaktiot

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

### Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vakavia maksareaktioita vorikonatsolihoiton 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

Vorikonatsolia saavia potilaita tulee seurata tarkasti maksatoksisuuden varalta. Maksan toiminnan arviointi laboratoriotuloksien (etenkin ASAT ja ALAT) tulee sisällyttää kliiniseen hoitoon vorikonatsolihoitoa 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, vorikonatsolihoito tulee keskeyttää, ellei lääkärin arviointi potilaalle hoidosta koituvista hyödyistä ja riskeistä anna aihetta jatkuvaan käyttöön.

Sekä lasten että aikuisten maksan toimintaa tulee seurata.

### Vakavat ihohaittavaikutukset

- *Fototoksisuus*  
Lisäksi vorikonatsolihoitoon on liittynyt fototoksisuutta ja siihen liittyviä reaktioita, kuten pisamia, pigmenttiläiskä, aktiivista keratoosia ja pseudoporfyriaa. On suositeltavaa, että kaikki potilaat, mukaan lukien lapset, välttävät altistumista suoralle auringonvalolle vorikonatsolihoiton aikana ja että he käyttävät suojaavaa vaatekangasta sekä aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.
- *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, vorikonatsolihoiton keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykkoottien käyttöä on harkittava monitieteellisen konsultation jälkeen, ja potilas on lähetettävä ihotautilin erikoislääkärille. Jos vorikonatsolihoitoa päätetään silti jatkaa, premalignien vaurioiden varhaisen havaitsemisen ja hoidon vuoksi dermatologinen arviointi on suoritettava järjestelmällisesti ja säännöllisesti. Vorikonatsolihoito on lopetettava, jos havaitaan premaligneja ihovaurioita tai levyepiteelikarsinoomaa (ks. alla kohta Pitkäkestoinen hoito).

- *Vaikeat ihon haittavaikutukset*  
Vorikonatsolin käytössä on raportoitu vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Jos potilaalle tulee ihottumaa, häntä on seurattava tarkkaan, ja jos leesiot pahenevat, vorikonatsolihoito 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 hyötyriskitasapainon huolellista arviointia ja lääkärin on siksi harkittava tarvetta rajoittaa altistumista vorikonatsolille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoomaa *in situ* eli Bowenin tautia) on raportoitu pitkäkestoisen vorikonatsolihoiton yhteydessä.

Elinsiirtopotilailla on raportoitu ei-infektioperäistä luukalvotulehdusta, johon on liittynyt kohonneita fluoridin ja alkalisien fosfataasin pitoisuuksia. Jos potilaalle kehittyy luustokipua ja luukalvotulehdukseen sopivia radiologisia löydöksiä, vorikonatsolihoiton keskeyttämistä on harkittava monitieteellisen konsultaation jälkeen.

#### Näkökykyyn liittyvät häirtavaikutukset

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

#### Munuaishäirtavaikutukset

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

#### Munuaisten toiminnan seuraaminen

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

#### Haiman toiminnan seuraaminen

Potilaita, etenkin lapsia, joilla on akuutin haimatulehduksen riskitekijöitä (esim. äskettäinen kemoterapia, hematopoeettisten kantasolujen siirto), on seurattava tarkoin vorikonatsolihoiton aikana. Tällaisessa kliinisessä tilanteessa voidaan harkita seerumin amylaasi- tai lipaasipitoisuuksien seuranta.

#### Pediatriiset potilaat

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

- *Vakavat dermatologiset häirtavaikutukset, mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinooma*  
Fototoksisten reaktioiden esiintymistiheys on suurempi lapsipotilailla. Koska kehitystä kohti ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu, tiukat toimenpiteet valolta suojaamiseksi ovat perusteltuja tässä potilasryhmässä. Lapsilla, jotka saavat valon aiheuttamia vaurioita, kuten pigmenttiläiskä tai pisamia, auringon välttämistä ja dermatologista seuranta suositellaan myös hoidon keskeyttämisen jälkeen.

#### Profylaksia

Hoitoon liittyvien häirtavaikutusten yhteydessä (maksatoksisuus, vakavat ihoreaktiot mukaan lukien

fototoksisuus ja ihon levyepiteelikarsinooma, vakavat tai pitkittyneet näköhäiriöt ja periostiitti), vorikonatsoliin hoidon keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykoottien käyttöä on harkittava.

#### Fenytioini (CYP2C9-substraatti ja voimakas CYP450-induktori)

Fenytioinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan, kun fenytioinia annetaan yhtä aikaa vorikonatsolin kanssa. Vorikonatsolin ja fenytioinin 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-seuranta.

#### 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 seuranta (ks. kohta 4.5).

#### Rifabutiini (voimakas CYP450-induktori)

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

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

Vorikonatsolin ja 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 suurenevat samanaikaisen vorikonatsolin annon jälkeen. Siksi samanaikaisesti metadonia ja vorikonatsolia saavaa potilasta tulisi seurata tiiviisti metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QT<sub>c</sub>-ajan pitenemisen, varalta. Metadoniannosta on ehkä pienennettävä (ks. kohta 4.5).

#### Lyhytvaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatit)

Alfentaniilin, fentanylin 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 fentanylin samanaikainen käyttö suurensi fentanylin keskimääräistä AUC<sub>0-∞</sub> arvoa, potilaan tiivis seuranta opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta (mukaan lukien hengitystoiminnan pitempi seuranta) on ehkä tarpeen.

#### Pitkävaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatti)

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



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

Suun kautta annettavan vorikonatsolin ja suun kautta annettavan flukonatsolin samanaikainen anto suurensi vorikonatsolin  $C_{max}$ -ja  $AUC_{\tau}$ -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 seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

### Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 88,74 mg natriumia annosta kohti, mikä vastaa 4 % WHO:n suosittelemasta päivittäisen natriuminsaannin enimmäismäärästä. Tämän lääkevalmisteen päivittäinen enimmäisannos vastaa 27 % WHO:n suosittelemasta päivittäisen natriuminsaannin enimmäismäärästä.

Vobanzl-valmisteen natriumpitoisuus on korkea. Tämä on otettava huomioon erityisesti sellaisten henkilöiden osalta, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

### Hydroksipropyylibeetadeksi

Tämä lääkevalmiste sisältää 2400 mg syklodekstriiniä per injektioampulli, mikä vastaa pitoisuutta 120 mg/ml per 20 ml käyttökuntoon saatettua liuosta. Syklodekstriinit ovat apuaineita, jotka voivat vaikuttaa vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden ominaisuuksiin (kuten toksisuuteen tai ihon läpäisevyyteen). Syklodekstriinien turvallisuuskohdat on huomioitu lääkevalmisteen tuotekehityksen ja turvallisuusarvioinnin aikana. Syklodekstriini voi kumuloitua potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Ellei toisin ole ilmoitettu, yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa 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 käyttävät samanaikaisesti tunnetusti QTc-aikaa pidentävää lääkitystä. Samanaikainen anto on vasta-aiheista tapauksissa, joissa vorikonatsoli voi myös suurentaa CYP3A4-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden (tiedetyt 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.  $AUC_{\tau}$ , tarkoittaa pitoisuus-aika-käyrän alla olevaa pinta-alaa annostusväliällä,  $AUC_t$  käyrän alla olevaa pinta-alaa nollapisteestä havaittavaan mittaustulokseen ja  $AUC_{0-\infty}$  käyrän alla oleva pinta-alaa nollapisteestä äärettömyyteen.

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

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, terfenadiini ja ivabradiini [CYP3A4 -substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, näiden lääkkeiden pitoisuuden nousu plasmassa voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan.	<b>Vasta-aiheisia</b> (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.	<b>Vasta-aiheisia</b> (ks. kohta 4.3)
Efavirensi (ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymin estäjä) [CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti]  Efavirensi 400 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 200 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*  Efavirensi 300 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*	Efavirensi $C_{\max}$ ↑ 38 % Efavirensi $AUC_{\tau}$ ↑ 44 % Vorikonatsoli $C_{\max}$ ↓ 61 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↓ 77 %  Verrattuna efavirensiin 600 mg kerran vuorokaudessa Efavirensi $C_{\max}$ ↔ Efavirensi $AUC_{\tau}$ ↑ 17 %  Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli $C_{\max}$ ↑ 23 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↓ 7 %	Vorikonatsolin tavanomaiset annokset efavirensin (vähintään 400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ovat <b>vasta-aiheisia</b> (ks. kohta 4.3).  Vorikonatsolia voi antaa samanaikaisesti efavirensin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannosta suurennetaan 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja efavirensin annosta pienennetään 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirensin alkuperäinen annos on palautettava (ks. kohta 4.2 ja 4.4).
Torajyväalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa torajyväalkaloidien pitoisuutta plasmassa ja johtaa ergotismiin.	<b>Vasta-aiheisia</b> (ks. kohta 4.3)
Lurasidoni [CYP3A-substraatti]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi lurasidonin pitoisuutta plasmassa.	<b>Vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3)

<p>Naloksegoli [CYP3A4-substraatti]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi naloksegolin pitoisuutta plasmassa.</p>	<p><b>Vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Rifabutiini <i>[voimakas CYP450-induktori]</i></p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 350 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*</p>	<p>Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↓ 69 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78 %</p> <p>Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↓ 4 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32 %</p> <p>Rifabutiini <math>C_{max}</math> ↑ 195 % Rifabutiini <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↑ 104 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei saatava hyöty ylitä riskiä.</p> <p>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).</p> <p>Täydellisen verenkuvan ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveiitin) huolellista seurantaa suositellaan annettaessa rifabutiinia samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa.</p>
<p>Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) <i>[voimakas CYP450-induktori]</i></p>	<p>Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↓ 93 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 96 %</p>	<p><b>Vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Ritonaviiri (proteasiinin estäjä) <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 <math>C_{max}</math> ja <math>AUC_{\tau}</math> ↔ Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↓ 66 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82 %</p> <p>Ritonaviiri <math>C_{max}</math> ↓ 25 % Ritonaviiri <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13 % Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↓ 24 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja suurten ritonaviiriannosten (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto on <b>vasta-aiheista</b> (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 [CYP450-induktori; P-glykoproteiinin induktori] 300 mg kolmesti vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg:n kerta-annoksen kanssa)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa, Vorikonatsoli <math>AUC_{0-\infty} \downarrow 59\%</math></p>	<p><b>Vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Tolvaptaani [CYP3A-substraatti]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi tolvaptaanin pitoisuutta plasmassa.</p>	<p><b>Vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Venetoklaksi [CYP3A-substraatti]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole kliinisesti tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkitsevästi venetoklaksin pitoisuutta plasmassa.</p>	<p>Vorikonatsolin samanaikainen anto on <b>vasta-aiheista</b> venetoklaksihoitoa aloitettaessa ja venetoklaksin annostitusvaiheessa (ks. kohta 4.3). Venetoklaksin annosta on pienennettävä päivittäisen vakaan annostuksen aikana siten kuin venetoklaksin valmistetiedoissa ohjeistetaan; toksisuuden merkkejä suositellaan tarkkailemaan</p>
<p>Flukonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa) [CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä]</p>	<p>Vorikonatsoli <math>C_{max} \uparrow 57\%</math> Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau} \uparrow 79\%</math> Flukonatsoli <math>C_{max}</math> Ei määritetty Flukonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> Ei määritetty</p>	<p>Pienempää annosta ja/tai vorikonatsolin ja flukonatsolin annostiheyttä, jotka poistaisivat tämän vaikutuksen, ei ole selvitetty. Jos vorikonatsolia käytetään peräkkäin flukonatsolin jälkeen, vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seuranta suositellaan.</p>

<p>Fenytoiini [CYP2C9-substraatti ja voimakas CYP450-induktori]</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*</p>	<p>Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↓ 49 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 69 %</p> <p>Fenytoiini <math>C_{max}</math> ↑ 67 % Fenytoiini <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 81 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↑ 34 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 39 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia. Plasman fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan.</p> <p>Fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin laskimoon annettava ylläpitoannos suurennetaan määrään 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai suun kautta annettava ylläpitoannos 200 mg:sta 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 4.2).</p>
<p>Letermoviiri [CYP2C9- ja CYP2C19- induktori]</p>	<p>Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↓ 39 % Vorikonatsoli <math>AUC_{0-12}</math> ↓ 44 % Vorikonatsoli <math>C_{12}</math> ↓ 51 %.</p>	<p>Jos vorikonatsolin ja letermoviirin samanaikaista antoa ei voida välttää, seuraa potilasta vorikonatsolin tehon häviämisen varalta.</p>
<p>Glasdegibi [CYP3A4- substraatti]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa plasman glasdegibipitoisuuksia ja lisää QTcajan pitenemisen riskiä.</p>	<p>Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan säännöllistä EKG-seurantaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Tyrosiinikinaasin estäjät (esim. aksitinibi, bosutinibi, kabotsantinibi, seritinibi, kobimetinibi, dabrafenibi, dasatinibi, nilotinibi, sunitinibi, ibrutinibi, ribosiklibi) [CYP3A4-substraatit]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi lisätä CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien tyrosiinikinaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa.</p>	<p>Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan tyrosiinikinaasin estäjän annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Antikoagulantit</p> <p>Varfariini (30 mg:n kerta-annos annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 300 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa) [CYP2C9-substraatti]</p> <p>Muut suun kautta annettavat kumariinit (esim. fenprokumoni, asenokumaroli) [CYP2C9- ja CYP3A4-substraatteja]</p>	<p>Protrombiiniaika piteni enintään noin kaksinkertaiseksi</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa kumariinien pitoisuuksia plasmassa ja pidentää siten protrombiiniaikaa.</p>	<p>Protrombiininajan tai muiden sopivien veren hyytymistä mittaavien testien tarkkaa seuranta suositellaan, ja antikoagulanttien annosta on muutettava näiden tulosten mukaisesti.</p>

Ivakaftori [CYP3A4-substraatti]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa ivakaftorin pitoisuuksia plasmassa ja siten lisää haittavaikutusten riskiä.	Ivakaftoriannoksen pienentämistä suositellaan.
<p>Bentsodiatsepiinit [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Midatsolaami (0,05 mg/kg kerta-annos laskimoon)</p> <p>Midatsolaami (7,5 mg kertaannos suun kautta)</p> <p>Muut bentsodiatsepiinit (esim. triatsolaami, alpratsolaami)</p>	<p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa midatsolaamin <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,7-kertaisesti</p> <p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa midatsolaamin <math>C_{max}</math> ↑ 3,8-kertaisesti midatsolaami <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 10,3-kertaisesti</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa ja johtaa sedatiivisen vaikutuksen pidentymiseen.</p>	Bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä on harkittava

<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>Takrolimuusi (0,1 mg/kg, kerta-annos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Sirolimuusi <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-kertainen Sirolimuusi <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-kertainen</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta plasmassa.</p> <p>Siklosporiini <math>C_{max}</math> ↑ 13 % Siklosporiini <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70 %</p> <p>Takrolimuusi <math>C_{max}</math> ↑ 117 % Takrolimuusi <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 221 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja sirolimuusin samanaikainen anto on <b>vasta-aiheista</b> (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 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 käyttävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää takrolimuusiannos kolmannekseen alkuperäisannoksesta ja seurata takrolimuusipitoisuutta tarkasti. Takrolimuusipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on takrolimuusipitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</u></p>
<p>Pitkävaikutteiset opiaatit [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Oksikodoni (10 mg:n kerta-annos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Oksikodoni <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-kertainen Oksikodoni <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-kertainen</p>	<p>Oksikodonin ja muiden pitkävaikutteisten CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. hydrokodonin) annoksen pienentämistä on harkittava. Potilaan tiivis seuranta opiaattien käyttöön liittyvien haittavaikutusten varalta voi olla tarpeen.</p>

<p>Metadoni (32–100 mg kerran vuorokaudessa) [CYP3A4-substraatti]</p>	<p>R-metadoni (aktiivinen) <math>C_{max}</math> ↑ 31 % R-metadoni (aktiivinen) <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 47 % S-metadoni <math>C_{max}</math> ↑ 65 % S-metadoni <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 103 %</p>	<p>Potilaan tiivistä seuranta metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-ajan pitenemisen, varalta suositellaan. Metadoniannosta voi olla tarpeen pienentää.</p>
<p>Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) [CYP2C9-substraatteja]</p> <p>Ibuprofeeni (400 mg:n kertannos)</p> <p>Diklofenaakki (50 mg:n kertannos)</p>	<p>S-ibuprofeeni <math>C_{max}</math> ↑ 20 % S-ibuprofeeni <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 100 %</p> <p>Diklofenaakki <math>C_{max}</math> ↑ 114 % Diklofenaakki <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 78 %</p>	<p>Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä suositellaan tiivistä seuranta haittavaikutusten ja toksisuuden suhteen. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden annostusta voi olla tarpeen pienentää.</p>
<p>Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa)* [CYP2C19-estäjä; CYP2C19- ja CYP3A4-substraatti]</p>	<p>Omepratsoli <math>C_{max}</math> ↑ 116 % Omepratsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 280 % Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↑ 15 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 41 %</p> <p>Vorikonatsoli saattaa estää myös muiden CYP2C19-substraatteihin kuuluvien protonipumpun estäjien metaboliaa, ja näiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta.</p>	<p>Vorikonatsoliannostuksen muuttamista ei suositella.</p> <p>Kun vorikonatsolin anto aloitetaan potilaille, jotka saavat jo vähintään 40 mg omepratsolia, omepratsoliannoksen puolittamista suositellaan.</p>
<p>Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet* [CYP3A4-substraatti; CYP2C19-estäjä]</p> <p>Noretisteroni/etinyyliestradioli (1 mg/0,035 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>Etinyyliestradioli <math>C_{max}</math> ↑ 36 % Etinyyliestradioli <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 61 % Noretisteroni <math>C_{max}</math> ↑ 15 % Noretisteroni <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 53 % Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↑ 14 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 46 %</p>	<p>Suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia suositellaan seurattavan vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten lisäksi.</p>
<p>Lyhytvaikutteiset opiaatit [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Alfentaniili (20 mikrog/kg, kertannos samanaikaisesti naloksonin kanssa)</p> <p>Fentanyl (5 mikrog/kg, kertannos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Alfentaniili <math>AUC_{\infty}</math> ↑ 6-kertainen</p> <p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Fentanyl <math>AUC_{\infty}</math> ↑ 1,34-kertainen</p>	<p>Alfentaniilin, fentanylin ja muiden lyhytvaikutteisten, rakenteeltaan alfentaniilin kaltaisten ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. sufentaniilin) annoksen pienentämisestä on harkittava. Potilaan pidempää ja tiiviimpää seuranta hengityslaman ja muiden opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta suositellaan.</p>



Statiinit (esim. lovastatiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli voi suurentaa CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien statiinien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa rhabdomyolysiin.	Statiiniannoksen pienentämistä on harkittava.
Sulfonyyliureat (esim. tolbutamidi, glipitsidi ja glyburidi) [CYP2C9-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa sulfonyyliureoiden pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa hypoglykemiaa.	Veren glukoosipitoisuuden tarkkaa seurantaa suositellaan. Sulfonyyliureoiden annoksen pienentämistä on harkittava.
Vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta.	Vinka-alkaloidien annoksen pienentämistä on harkittava.
Muut HIV-proteaasin estäjät (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-proteaasin estäjien metaboliaa ja HIV-proteaasin 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 käänneiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI:t) (esim. delavirdiini, nevirapiini)* [CYP3A4-substraatteja, -estäjiä tai CYP450-induktoreja]	Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että NNRTI-lääkkeet voivat estää vorikonatsolin metaboliaa ja vorikonatsoli voi estää NNRTI-lääkkeiden metaboliaa. Löydökset efavirensin 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 tretinoiinin pitoisuuksia ja lisätä haittavaikutusten riskiä (pseudotumor cerebri, hyperkalsemia).	Tretinoiinin annoksen muuttamista suositellaan vorikonatsolihoidon aikana ja sen lopettamisen jälkeen.
Simetidiini (400 mg kahdesti vuorokaudessa) [epäspesifinen CYP450-estäjä, suurentaa mahalaukun pH:ta]	Vorikonatsoli $C_{\max}$ ↑ 18 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↑ 23 %	Ei annoksen muuttamista
Digoksiini (0,25 mg kerran vuorokaudessa) [P-glykoproteiinin substraatti]	Digoksiini $C_{\max}$ ↔ Digoksiini $AUC_{\tau}$ ↔	Ei annoksen muuttamista
Indinaviiri (800 mg kolmesti vuorokaudessa) [CYP3A4-estäjä ja -substraatti]	Indinaviiri $C_{\max}$ ↔ Indinaviiri $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonatsoli $C_{\max}$ ↔ Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↔	Ei annoksen muuttamista

<p>Makrolidiantibiootit</p> <p>Erytromysiini (1 g kahdesti vuorokaudessa) <i>[CYP3A4-estäjä]</i></p> <p>Atsitromysiini (500 mg kerran vuorokaudessa)</p>	<p>Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ja <math>AUC_{\tau}</math> ↔</p> <p>Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ja <math>AUC_{\tau}</math> ↔</p> <p>Vorikonatsolin vaikutusta erytromysiiniin tai atsitromysiiniin ei tunneta.</p>	<p>Ei annoksen muuttamista</p>
<p>Mykofenolihappo (1 g:n kerta-annos) <i>[UDP-glukuronyyli-transferaasisubstraatti]</i></p>	<p>Mykofenolihappo <math>C_{max}</math> ↔ Mykofenolihappo <math>AUC_t</math> ↔</p>	<p>Ei annoksen muuttamista</p>
<p>Kortikosteroidit</p> <p>Prednisoloni (60 mg:n kerta-annos) <i>[CYP3A4-substraatti]</i></p>	<p>Prednisoloni <math>C_{max}</math> ↑ 11 % Prednisoloni <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 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) <i>[suurentaa mahalaukun pH:ta]</i></p>	<p>Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ja <math>AUC_{\tau}</math> ↔</p>	<p>Ei annoksen muuttamista</p>

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Vorikonatsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavana riittävästi tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia haittoja ei tunneta.

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

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä aina tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

##### Imetys

Vorikonatsolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Imetys tulee lopettaa, kun vorikonatsolihoito aloitetaan.

##### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

#### 4.8. Haittavaikutukset

##### Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Vorikonatsolin turvallisuusprofiili aikuisilla perustuu integroituun turvallisuustietokantaan, joka kattaa yli 2 000 koehenkilöä (mukaan lukien 1 603 aikuispotilasta hoitotutkimuksissa) ja lisäksi 270 aikuista 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 näön heikkeneminen, kuume, ihottuma, oksentelu, pahoinvointi, ripuli, päänsärky, ääreisturvotus, epänormaali maksan toimintakoe, hengitysvaikeudet ja vatsakipu.

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

##### Haittavaikutukset taulukkomuodossa

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

Esiintymistiheydet on ilmoitettu seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Vorikonatsolia saaneilla koehenkilöillä raportoidut haittavaikutukset:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
Infektiot		sinuiitti	pseudomembraanoottinen koliitti		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					levyepiteelikarsinooma (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinooma <i>in situ</i> eli Bowenin tauti)*

Veri ja imukudos		agranulosytoosi <sup>1</sup> , pansytopenia, trombosytopenia <sup>2</sup> , leukopenia, anemia	luuytimen vajaatoiminta, lymfadenopatia, eosinofilia	disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio	
Immuuni järjestelmä			yliherkkyys	anafylaksiaa muistuttava reaktio	
Umpieritys			lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta	kilpirauhasen liikatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ääreisturvotus	hypoglykemia, hypokalemia, hyponatremia			
Psyykkiset häiriöt		masennus, aistiharhat, ahdistuneisuus, unettomuus, agitaatio, sekavuustila			
Hermosto	päänsärky	kouristukset, pyörtäminen, vapina, lisääntynyt lihaskäntäisyys <sup>3</sup> , tuntoharhat, uneliaisuus, heitehuimaus	aivoedeema, enkefalopatia <sup>4</sup> , extrapyramidaaliset oireet <sup>5</sup> , perifeerinen neuropatia, ataksia, hypestesia, dysgeusia	hepaattinen enkefalopatia, Guillain-Barré-oireyhtymä, nystagmus	
Silmät	näön heikkeneminen <sup>6</sup>	verkkokalvoverenvuoto	näköhermon häiriö <sup>7</sup> , papilledeema <sup>8</sup> , okulogyyrinen kriisi, kaksoiskuvat, kovakalvontulehdus, luomitulehdus	näköhermon surkastuminen, sarveiskalvon samentuminen	
Kuulo ja tasapainoelin			kuulon äkillinen heikkeneminen, huimaus, korvien soiminen		

Sydän		supraventrikulaariset rytmihäiriöt, takykardia, bradykardia	kammiovärinä, kammiolisälyönnit, kammiotakykardia, pidentynyt QT-aika EKG:ssä, supraventrikulaarinen takykardia	kääntyvien kärkien kammiotakykardia, täydellinen eteis-kammiokatkos, haarakatkos, nodaalirytmii	
Verisuonisto		matala verenpaine, laskimotulehdus	tromboflebiitti, lymfangiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengitysvaikeudet <sup>9</sup>	äkillinen hengitysvajausoireyhtymä (ARDS), keuhkoedeema			
Ruoansulatuselimistö	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	huulitulehdus, ruoansulatushäiriöt, ummetus, gingiviitti	vatsakalvotulehdus, haimatulehdus, kielen turvotus, pohjukaissuolitulehdus, gastroenteriitti, kielitulehdus		
Maksa ja sappi	epänormaali maksan toimintakoe	keltaisuus, kolestaattinen keltaisuus, maksatulehdus <sup>10</sup>	maksan vajaatoiminta, hepatomegalia, sappirakkotulehdus, sappikivitauti		
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma	eksfoliativinen dermatiitti, hiustenlähtö, makulopapulaarinen ihottuma, kutina, eryteema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, fototoksinen reaktio, purppura, nokkosihottuma, allerginen dermatiitti, papulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, ekseema	toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>8</sup> , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofilinen reaktio (DRESS) <sup>8</sup> , angioedeema, aktiivinen keratoosi*, pseudoporfyria, erythema multiforme, psoriaasi, toistopunoittuma	kutaaninen lupus erythematosus*, pisamat*, pigmenttiläiskät*
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu	niveltulehdus		luukalvon tulehdus*

Munuaiset ja virtsatiet		akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria	munuaistiehyiden kuolio, proteinuria, munuaistulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume	rintakipu, kasvojen turvotus <sup>11</sup> , voimattomuus, vilunväristykset	infuusiokohdan reaktio, influenssan kaltaiset oireet		
Tutkimukset		suurentunut veren kreatiniiniarvo	suurentunut veren urea-arvo, suurentunut veren kolesteroliarvo		

\*Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus.

- 1 Mukaanlukien kuumeinen neutropenia ja neutropenia.
- 2 Mukaanlukien immunologinen trombosytopeeninen purppura.
- 3 Mukaanlukien niskan jäykkyys ja tetania.
- 4 Mukaanlukien hypoksis-iskeeminen enkefalopatia ja metabolinen enkefalopatia.
- 5 Mukaanlukien akatisia ja parkinsonismi.
- 6 Ks. kappale ”Näön heikkeneminen” kohdassa 4.8.
- 7 Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittynyttä näköhermon tulehdusta. Ks. kohta 4.4.
- 8 Ks. kohta 4.4.
- 9 Mukaanlukien hengenahdistus ja rasitushengenahdistus.
- 10 Mukaanlukien lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, toksinen maksatulehdus, maksasoluvaurio ja maksatoksisuus.
- 11 Mukaanlukien silmäkuoppaa ympäröivä turvotus, huulten turvotus ja suun turvotus.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Näön heikkeneminen*

Vorikonatsolihoitoon liittyvä näön heikentyminen (mukaanlukien näön sumeneminen, valonarkuus, kloropsia, kromatopsia, värisokeus, syanopsia, silmän häiriö, valorenkaiden näkeminen, hämäräsokeus, oskillopsia, fopsia, välkepäivi, näöntarkkuuden heikkeneminen, näköaistimuksen kirkkaus, näkökenttäpuutos, lasiaiskellujat ja ksantopsia) oli hyvin yleistä kliinisissä tutkimuksissa. Näön heikkeneminen oli ohimenevää ja täysin palautuvia, suurin osa hävisi itsestään 60 minuutissa, eikä kliinisesti merkittäviä pitkäaikaisvaikutuksia näkökykyyn havaittu. Käytettäessä toistuvia vorikonatsoliannoksia saatiin näyttöä vaikutusten heikkenemisestä. Näön heikkeneminen oli yleensä lievää, harvoin hoidon lopettamiseen johtavia, eikä niihin myöskään liittynyt pitkäaikaisseuraamuksia. Näön heikkeneminen saattaa liittyä suurempiin plasmapitoisuuksiin ja/tai annoksiin.

Vaikutusmekanismia ei tunneta, vaikka vaikutuskohta on todennäköisesti verkkokalvossa. Kun vorikonatsolin vaikutusta verkkokalvon toimintaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla, vorikonatsoli aiheutti elektroretinogrammin (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 vorikonatsolihoitoaikana vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (melko harvinainen), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (harvinainen), lääkkeeseen

liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) (harvinainen) ja erythema multiforme (harvinainen) (ks. kohta 4.4).

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

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

#### *Maksan toimintakokeet*

Kliinisissä yhdistetyissä hoito- ja profylaksiikäyttöä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa transaminaasien nousun (> 3 x normaaliarvon yläraja; tähän ei välttämättä sisällynyt haittatapahtumaa) kokonaisilmaantuvuus oli vorikonatsolia saaneilla aikuisilla koehenkilöillä 18,0 % (319/1 768) ja pediatriassa koehenkilöillä 25,8 % (73/283). 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 infusoinnin aikana on terveillä yksilöillä ilmennyt anafylaktistyyppisiä reaktioita mukaan lukien punastelu, kuume, hikoilu, takykardia, puristuksen tunne rinnassa, hengenahdistus, pyörrytys, pahoinvointi, kutina ja ihottuma. Oireet ilmaantuivat välittömästi infuusion aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### *Profylaksia*

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

#### Pediatriiset potilaat

Vorikonatsolin turvallisuutta on tutkittu 288:lla pediatrialla potilaalla, joista 169 oli iältään 2–<12-vuotiaita ja 119 oli 12–<18-vuotiaita. Potilaat saivat vorikonatsolia profylaktisesti (n=183) ja hoitokäytössä (n=105). Vorikonatsolin turvallisuutta on tutkittu lisäksi myös 158:lla iältään 2–<12-vuotiaalla lapsipotilaalla erityislupakäytössä (compassionate use - ohjelma). Kaikkiaan vorikonatsolin turvallisuusprofiili oli lapsipotilailla samankaltainen kuin aikuisilla.

Kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumana raportoitua maksaentsyymiarvojen suurenemista havaittiin kuitenkin useammin lapsipotilailla kuin aikuisilla (transaminaasien nousu lapsilla 14,2 % ja aikuisilla 5,3%). Markkinoille tulon jälkeen on kertynyt aineistoa, jonka mukaan lapsilla ihoreaktioita (erityisesti eryteemaa) saattaa esiintyä useammin kuin aikuisilla. Vorikonatsolihoitoa erityisluvalla saaneilla 22:lla alle 2-vuotiaalla potilaalla ilmoitettiin seuraavat haittavaikutukset (joiden yhteyttä vorikonatsoliin ei voida poissulkea): ihon valoherkkyysoireita (1), sydämen rytmihäiriö (1), haimatulehdus (1), veren bilirubiiniarvon suureneminen (1), maksaentsyymiarvojen suureneminen (1), ihottuma (1) ja papilledeema (1). Valmisteen markkinoilletulon jälkeen lapsipotilailla on ilmoitettu haimatulehduksia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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

Vorikonatsolille ei tunneta vastalääkettä.

Vorikonatsolin puhdistuma on 121 ml/min hemodialyysissä. Hydroksipropylylibeetadeksin puhdistuma on  $37,5 \pm 24$  ml/min hemodialyysissä. Yliannostustapauksessa hemodialyysi voi edistää vorikonatsolin ja hydroksipropylylibeetadeksin poistumista elimistöstä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset

ATC-koodi: J02AC03

#### Vaikutusmekanismi

Vorikonatsoli on triatsolisienilääke. Vorikonatsolin ensisijainen vaikutustapa on sienen P-450-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 maksimiplasmapitoisuuden 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. glabratan* ja *C. albicansin* resistentit kannat) ja fungisidinen vaikutus kaikkia testattuja *Aspergillus-lajeja* vastaan. Lisäksi vorikonatsolilla on fungisidinen *in vitro* -vaikutus niitä sienipatogeenia vastaan, jotka eivät ole kovin herkkiä olemassa oleville sienilääkkeille. Näitä ovat esim. *Scedosporium* tai *Fusarium*.

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



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

*In vitro* -aktiivisuutta kliinisiä isolaatteja vastaan on havaittu seuraavien patogeeneiden 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 sieniviljelyä ja muita asiaankuuluvia laboratoriotutkimuksia varten (serologia, histopatologia), jotta taudinaiheuttaja voidaan eristää ja tunnistaa. Hoito voidaan aloittaa ennen kuin viljelyjen ja muiden laboratoriotutkimusten tulokset ovat tiedossa, mutta kun nämä tulokset ovat saatavilla, infektion hoitoa on muutettava tarpeen mukaan.

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

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

### EUCASTin raja-arvot

<i>Candida</i> - ja <i>Aspergillus</i> -lajit	MIC-raja-arvot (mg/l)	
	≤ H (herkkä)	> R (resistentti)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
<i>Candida krusei</i>	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
Lajeihin liittymättömät raja-arvot <i>Candida</i> -lajeille <sup>3</sup>	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	riittämätön näyttö <sup>5</sup>	riittämätön näyttö <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	riittämätön näyttö <sup>5</sup>	riittämätön näyttö <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	riittämätön näyttö <sup>5</sup>	riittämätön näyttö <sup>5</sup>
Lajeihin liittymättömät raja-arvot <sup>6</sup>	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö

<sup>1</sup> Kannat, joiden MIC-arvot ovat herkän (H) / kohtalaisen herkän (I) 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. Jäljempänä lueteltujen lajien aiheuttamiin infektioihin saatiin 76 %:n kliininen vaste, kun MIC-arvot olivat pienemmät tai samat kuin epidemiologiset raja-arvot. Näin ollen villityypin *C. albicans*-, *C. dubliniensis*-, *C. parapsilosis*- ja *C. tropicalis* -populaatiot katsotaan herkiksi.

<sup>2</sup> Epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) näille lajeille ovat yleensä suuremmat kuin *C. albicans* -lajille.

<sup>3</sup> Lajeihin liittymättömät raja-arvot on määritetty lähinnä farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella, ja ne ovat riippumattomia spesifisten *Candida*-lajien MIC-jakaumista. Niitä käytetään vain mikrobeille, joille ei ole spesifisiä raja-arvoja.

<sup>4</sup> 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”.

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

<sup>6</sup> Lajeihin liittymättömiä raja-arvoja ei ole määritetty.

### Kliininen kokemus

Onnistuneeseen hoitotulokseen viitataan tässä kappaleessa joko täydellisellä tai osittaisella vasteella.

### Aspergillus-infektiot – tehokkuus huonon ennusteen aspergilloosipotilailla

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

Vorikonatsoli annettiin laskimonsisäisenä kyllästysannoksena 6 mg/kg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan, jonka jälkeen ylläpitoannos oli 4 mg/kg 12 tunnin välein vähintään 7 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen oli mahdollista siirtyä suun kautta otettavaan hoitoon annoksella 200 mg 12 tunnin välein. Laskimonsisäisen vorikonatsolihoitoon mediaanikesto oli 10 vuorokautta (vaihteluväli 2–85 vrk). Laskimonsisäisen vorikonatsolihoitoon jälkeen suun kautta otetun vorikonatsolihoitoon mediaanikesto oli 76 vuorokautta (vaihteluväli 2–232 vrk).

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

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

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

### Kandidemia potilailla, joilla ei ole neutropeniaa

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 hoidetulla tutkimushenkilöllä ja viidellä amfoterisiini B:llä ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetulla tutkimushenkilöllä oli lisäksi mykologisesti vahvistettu syvä kudosisinfektio. Tutkimuksesta poissuljettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavat. Hoidon mediaanikesto oli molemmissa hoitoryhmissä 15 vuorokautta. Primaarisessa analyysissä tuloksellinen hoitovaste määriteltiin infektion kaikkien kliinisten merkkien ja oireiden häviämiseksi/lievittymiseksi ja *Candidan* häviämiseksi verestä ja infektoituneista syvistä kudoksista

12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Hoitovastetta arvioi tutkimuslääkkeelle 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 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 (n = 248)</i>	<i>Amfoterisiini B → flukonatsoli (n = 122)</i>
<i>Hoidon päätyttyä</i>	<i>178 (72 %)</i>	<i>88 (72 %)</i>
<i>2 vk hoidon päättymisestä</i>	<i>125 (50 %)</i>	<i>62 (51 %)</i>
<i>6 vk hoidon päättymisestä</i>	<i>104 (42 %)</i>	<i>55 (45 %)</i>
<i>12 vk hoidon päättymisestä</i>	<i>104 (42 %)</i>	<i>51 (42 %)</i>

#### Vakavat, refraktoriset *Candida*-infektiot

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

#### *Scedosporium*- ja *Fusarium*-infektiot

Vorikonatsoli todettiin tehokkaaksi seuraavia harvinaisia patogeenisiä sieniä vastaan:

*Scedosporium spp.* – Vorikonatsoli tehosi 16/28 potilaalla (6 täydellistä, 10 osittaista vastetta), joilla oli *S. apiospermum*, ja 2/7 potilaalla (molemmilla osittainen vaste), joilla oli *S. prolificans*. Lisäksi todettiin hyvä vaste useamman organismin, mukaan lukien *Scedosporium spp.* aiheuttamissa infektiossa yhdellä kolmesta potilaasta.

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

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

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

Vorikonatsolia verrattiin itraconatsoliin 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 vuorokauden ajan HSCT:n jälkeen (ilman > 14 päivän keskeytystä) ja elossaololla ilman osoitettua tai todennäköistä IFI:ä 180 vuorokautta HSCT:n jälkeen. Modifioidun hoitoaikkeen väestöryhmään (modified intent-to-treat, MITT) kuului 465 allogeenisen HSCT:n saanutta, joista 45 %:lla oli AML. Kaikista potilaista 58 % oli myeloablaatio-hoito-ohjelmissa. Profylaksia

tutkimuslääkkeellä aloitettiin välittömästi HSCT:n jälkeen. 224 saivorikonatsolia ja 241 itrakonatsolia. Tutkimuslääkeprofylaksian mediaaniaika oli 96 vuorokautta vorikonatsolilla ja 68 vuorokautta itrakonatsolilla MITT-ryhmässä.

Onnistumisprosentit ja muut sekundaariset päätepiisteet näkyvät alla olevassa taulukossa.

Tutkimuksen päätepiisteet	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 lääkevalmisteprofylaksian jälkeen	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Elossa päivänä 180	184 (82,1 %)	197 (81,7%)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n päivään 180 mennessä	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n päivään 100 mennessä	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8% (-2,8%, 1,3 %)	0,4589
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n tutkimuslääkkeen käytön aikana	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

\* Tutkimuksen primaari päätepiiste

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

Läpimurto-IFI-taso päivään 180 mennessä ja tutkimuksen primaari päätepiiste, joka on onnistuminen päivänä 180 potilaille, joilla on AML ja myeloablatiivinen hoito-ohjelma esitetään seuraavassa taulukossa:

### AML

Tutkimuksen päätepiisteet	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 päätepiiste

\*\* Käyttäen 5 %:n marginaalia, yhdenvertaisuus (non-inferiority) on osoitettu

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

### Myeloablatiiviset hoito-ohjelmat

Tutkimuksen päätepiisteet	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 päätepiiste

\*\* Käyttäen 5 %:n marginaalia, yhdenvertaisuus (non-inferiority) on osoitettu

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

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

Vorikonatsolin käyttöä sekundaarisena profylaksina tutkittiin avoimessa, ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla allogeenisen hematopieettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla,

joilla oli aikaisempi osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-infektio (IFI). Primaari päätepieste oli osoitetun tai todennäköisen IFI:n esiintymistiheys ensimmäisen vuoden aikana HSCT:n jälkeen. MITT-ryhmässä oli 40 potilasta, joilla oli aikaisempi IFI, joista 31 oli aspergilloosia, 5 kandidiaasia ja 4 muuta IFI:ä. Tutkimuslääkeprofylaksian mediaaniaika oli 95,5 vuorokautta MITT-ryhmässä.

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

#### Hoidon kesto

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### QTc-aikaa koskevat kliiniset tutkimukset

Plasebokontrolloidussa, satunnaistetussa ja vaihtovuoroisessa terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa kerta-annostutkimuksessa arvioitiin kolmen suun kautta annetun vorikonatsoliannoksen ja ketokonatsolin vaikutusta QTc-aikaan. QTc:n keskimääräinen pidentyminen plasebosovitetusta lähtötasosta oli 800, 1 200 ja 1 600 mg:n vorikonatsoliannosten jälkeen vastaavasti 5,1 4,8 ja 8,2 ms, ja 7,0 ms 800 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc ei pidentynyt  $\geq 60$  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 potilailla, 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 farmakokineetiikka olivat vastaavat kuin mitä terveillä koehenkilöillä oli havaittu.

Vorikonatsolin farmakokineetiikka ei ole lineaarista sen metabolian kyllästymisen vuoksi. Annosta suurennettaessa pitoisuus suurenee suhteellisesti enemmän kuin annos. On arvioitu, että suun kautta otettavan annoksen suurentaminen 200 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 300 mg:aan kahdesti vuorokaudessa suurentaisi altistuksen keskimäärin ( $AUC_{\tau}$ ) 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. Tiedot

hydroksipropyylibeetadeksin pitkäaikaisesta turvallisuudesta ihmisillä rajoittuvat 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  $AUC_{\tau}$  24 %. MahanpH:n muutos ei vaikuta vorikonatsolin imeytymiseen.

### Jakautuminen

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

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

### Biotransformaatio

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

Yksilöiden välinen vaihtelu vorikonatsolin farmakokinetiikassa on huomattava.

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

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

### Eliminaatio

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

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

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Sukupuoli*

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

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

### *Iäkkäät*

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

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

### *Pediatriset potilaat*

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

Lasten ja aikuisten populaatiofarmakokineettisten tietojen vertailu osoitti, että lasten ennustettu kokonaisaltistus ( $AUC_{\tau}$ ) i.v.-kyllästysannoksen 9 mg/kg annon jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon i.v.-kyllästysannoksen 6 mg/kg annon jälkeen. Lasten ennustettu kokonaisaltistus i.v.-ylläpitoannoksen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa annon jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon 3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa i.v.-annon jälkeen ja vastaavasti lasten i.v.-annos 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa oli vertailukelpoinen aikuisten i.v.-annokseen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Lasten ennustettu kokonaisaltistus suun kautta otetun ylläpitoannoksen 9 mg/kg (enintään 350 mg) kahdesti vuorokaudessa jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon suun kautta otetun annoksen 200 mg kahdesti vuorokaudessa jälkeen. Vorikonatsolin altistus i.v.-annoksella 8 mg/kg on noin 2-kertainen verrattuna suun kautta otettuun annokseen 9 mg/kg.

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

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Laskimoon annettavan lääkemuodon apuaineen, hydroksipropyylibeetadeksin (syklodekstriini), kumuloitumista havaittiin kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiinipitoisuus  $> 2,5$  mg/dl) sairastavilla potilailla (katso kohta 4.4). Hydroksipropyylibeetadeksi poistuu hemodialysissä, ja sen puhdistuma on  $37,5 \pm 24$  ml/min.

### *Maksan vajaatoiminta*

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

Toistuvaa suun kautta antoa koskevassa tutkimuksessa  $AUC_{\tau}$  oli samanlainen koehenkilöillä, joilla oli

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvalla annoksella tehtyjen toksisuustutkimusten perusteella maksa on vorikonatsolin kohde-elin. Kuten muillakin sienilääkkeillä, maksatoksisuutta ilmeni, kun plasmapitoisuudet olivat samansuuruisia kuin ihmisillä hoitoannoksia käytettäessä saavutettavat. Rotilla, hiirillä ja koirilla vorikonatsoli aiheutti myös lisämunuaisissa vähäisiä muutoksia.

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja 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 atsoliantimykoooteilla havaittujen vaikutusten kanssa. Vorikonatsolin anto ei aiheuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyden heikentymistä ihmisen hoitoannoksia vastaavilla altistustasoilla.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Hydroksipropyylibeetadeksi  
Natriumkloridi  
Suolahappo (pH:n säätöön)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

Täydellinen parenteraalinen ravitsemus: Täydellistä parenteraalista ravitsemusta ei tarvitse keskeyttää Vobanzl-valmisteen annon ajaksi, mutta tällaiset ravintovalmisteet on annettava erillistä laskimolinjaa pitkin. Jos potilaalle infusoidaan parenteraalista ravintoa monilumenkatettrin kautta, on täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen käytettävä valmiste annettava eri portin kautta kuin Vobanzl. Vobanzl-valmistetta ei saa laimentaa 4,2-prosenttisella natriumbikarbonaatti-infuusionesteellä. Yhteensopivuudesta muilla pitoisuuksilla ei ole tietoa.

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

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Valmisteen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 72 tunnin ajan 25 °C:ssa ja



2 °C–8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Mikäli sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa (jääkaapissa), ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Jokaisessa pakkauksessa on 1 injektio-pullo.

Kirkkaasta tyyppiin I lasista valmistettu 25 ml:n injektio-pullo, jossa on harmaa klorobutylikumitulppa ja alumiinikorkki, jossa on punainen muovinen repäisyseinetti.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Infuusiokuiva-aine valmistetaan käyttöön lisäämällä 19 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, jolloin saadaan ruiskuun vedettävissä oleva 20 ml:n määrä kirkasta 10 mg/ml vorikonatsolia sisältävää konsentraattia. Hävitä Vobanzl-injektio-pullo, jos alipaine ei vedä liuotinta pulloon. On suositeltavaa käyttää tavallista 20 ml:n (ei-automaattista) injektoruiskua, jotta steriiliin injektionesteisiin käytettävän veden tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteen tarkka määrä (19,0 ml) taataan. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja käyttämätön liuos tulee hävittää. Vain kirkkaita, partikkelittomia liuoksia saa käyttää.

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

### *Tarvittavat määrät Vobanzl-konsentraattia 10 mg/ml*

Ruumiin-paino (kg)	Tarvittava Vobanzl-konsentraatin (10 mg/ml) määrä:				
	3 mg/kg annos (injektio-pulloja)	4 mg/kg annos (injektio-pulloja)	6 mg/kg annos (injektio-pulloja)	8 mg/kg annos (injektio-pulloja)	9 mg/kg annos (injektio-pulloja)
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 nesteillä:

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

Yhdistetty natriumlaktaatti-infuusioneste

5 % glukoosi- ja Ringerin laktaatti-infuusioneste

5 % glukoosi- ja 0,45 % natriumkloridi-infuusioneste

5 % glukoosi-infuusioneste

5 % glukoosi- ja 20 mekv kaliumkloridi-infuusioneste

0,45 % natriumkloridi-infuusioneste

5 % glukoosi- ja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste

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

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alban Pharma GmbH  
Adolf-Kolping-Str. 16  
80336 München  
Saksa

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39977

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: X.X.202X

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.08.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vobanzl 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 200 mg vorikonazol.

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

#### Hjälpämne med känd effekt

En flaska innehåller 88,74 mg natrium.

En flaska innehåller 2 400 mg hydroxiopropylbetadex.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt, frystorkat pulver.

pH: 5,0 - 7,0

Osmolalitet: 530 mOsm/kg  $\pm$  10 %

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vobanzl är ett bredspektrum antimykotikum 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* spp och *Fusarium* spp.

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

Som profylax till patienter som genomgått allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) med hög risk för att utveckla invasiv svampinfektion.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Elektrolyttrubbningar 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 Vobanzl administreras med en maximal hastighet av 3 mg/kg/timme under 1 till 3 timmar.

Vorikonazol finns också i form av 40 mg/ml pulver till oral suspension samt 50 mg och 200 mg filmdragerade tabletter.

### Behandling

#### *Vuxna*

Behandlingen ska inledas med den föreskrivna laddningsdoseringsen av intravenöst Vobanzl för att uppnå plasmakoncentrationer nära steady-state dag 1.

Baserat på den höga orala biotillgängligheten (96 %, se avsnitt 5.2) kan byte mellan intravenös och peroral behandling göras efter kliniskt behov.

Detaljerad information om doseringsrekommendationer för vorikonazol ges i följande tabell:

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

\*Gäller även patienter från 15 år och äldre

#### Behandlingstid

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

#### Dosjustering (vuxna)

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

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

Om patienten inte tolererar behandling med dessa höga doser kan den orala underhållsdosen sänkas stegvis med 50 mg till 200 mg två gånger dagligen (eller 100 mg 2 gånger dagligen för patienter somväger mindre än 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 ske som hos barn.

Den rekommenderade doseringen är följande:

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

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

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

*Övriga ungdomar (12 - 14 år och  $\geq 50$  kg; 15 - 17 år oavsett kroppsvikt)*  
Vorikonazol ska doseras som hos vuxna.

Dosjustering (barn [2 till < 12 år] och yngre ungdomar med låg kroppsvikt [12 till 14 år och < 50 kg]) Om patientens svar på behandlingen är otillräckligt kan dosen ökas stegvis med 1 mg/kg. Om patienten inte tolererar behandlingen, minska dosen stegvis med 1 mg/kg.

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

#### Profylax hos vuxna och barn

Profylax ska sättas in på dagen för stamcellstransplantation 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 för att konstatera säkerheten hos intravenöst administrerat hydroxipropylbetadex vid långtidsbehandling är begränsade (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 av andra läkemedel

Rifabutin eller fenytoin kan administreras samtidigt med vorikonazol om den intravenösa underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg två gånger dagligen, se avsnitt 4.4 och 4.5.

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

#### Äldre

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

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) sker en

ackumulering av preparatets vehikel, hydroxipropylbetadex. I första hand skall därför vorikonazol ges per os till dessa patienter, om inte en bedömning av risken i förhållande till fördelen för patienten motiverar användandet av intravenöst vorikonazol. Serumkreatininnivåerna skall följas noggrant hos dessa patienter och, om de ökar, bör en övergång till peroral vorikonazolbehandling övervägas (se avsnitt 5.2). Användning hos patienter som inte genomgår hemodialys, rekommenderas inte.

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

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Vorikonazol har förknippats med förhöjda levervärden och kliniska tecken på leverskada, såsom ikterus, och ska endast användas till patienter med 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).

#### Pediatrisk population

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

Kliniska data för att konstatera säkerheten hos intravenöst administrerat hydroxipropylbetadex till pediatrika patienter vid långtidsbehandling är begränsade.

#### Administreringssätt

Vobanzl måste rekonstitueras och spädas (se avsnitt 6.6) före administrering som intravenös infusion. Ej avsett för bolusinjektion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **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 i doser på 400 mg eller mer en gång dagligen är kontraindicerat, eftersom efavirenz signifikant sänker plasmakoncentrationerna 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 höga ritonavirdoser (400 mg eller mer två gånger dagligen), eftersom

ritonavir signifikant sänker plasmakoncentrationen 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 symptom på opioidabstinens (se avsnitt 4.5).

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

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

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

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Överkänslighet

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

##### Behandlingstid

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

##### Kardiovaskulära effekter

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

Vorikonazol ska användas med försiktighet till patienter med möjliga proarytmiska tillstånd, såsom:

- medfödd eller förvärvad QTc-förlängning
- kardiomyopati, framförallt vid närvaro av hjärtsvikt
- sinusbradykardi
- existerande symptomgivande arytmier
- samtidig behandling med läkemedel som man vet förlänger QTc-intervallet.

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi ska följas och korrigeras, om nödvändigt, innan man påbörjar samt under behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.2). En studie har genomförts på friska frivilliga vilken studerade inverkan på QTc intervallet vid engångsdoser av vorikonazol på upp till fyra gånger den vanliga dagliga dosen. QTc-intervallet överskred inte den potentiellt kliniskt relevanta tröskeln 500 msec hos en enda försöksperson (se avsnitt 5.1).

##### Infusionsrelaterade reaktioner

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

##### Levertoxicitet

I kliniska prövningar har 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. Nedsatt leverfunktion har vanligtvis varit reversibel vid utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

#### Uppföljning av leverfunktion

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

Vid påtagligt förhöjda leverfunktionsvärden bör vorikonazol sättas ut, såvida inte den medicinska bedömningen av risk-nyttaförhållandet för patienten motiverar fortsatt användning.

Leverfunktionen ska övervakas hos såväl barn som vuxna.

#### Allvarliga hudbiverkningar

- *Fototoxicitet*

Vorikonazol har även associerats med fototoxicitet, inklusive reaktioner som fräknar, pigmentfläckar och aktinisk keratos, samt 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 vorikonazol.

- *Skivepitelcancer i huden*

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

- *Svåra hudbiverkningar*

Svåra kutana biverkningar, såsom Stevens-Johnson 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 behandlingen med vorikonazol 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 vorikonazol-relaterad 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 för vorikonazol (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Skivepitelcancer i huden (inklusive kutan skivepitelcancer *in situ* eller Bowens sjukdom) har rapporterats i samband med långtidsbehandling med vorikonazol.

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

#### Synbiverkningar

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

#### Renala biverkningar

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

#### Uppföljning av njurfunktionen

Patienterna skall följas med avseende på utveckling av onormal njurfunktion. Laboratorieutvärderingar av njurfunktionen, särskilt då av serumkreatinin, rekommenderas som en del av behandlingen.

#### Uppföljning av bukspottkörtelns funktion

Patienter, speciellt barn, med riskfaktorer för akut pankreatit (som t.ex. nyligen genomförd kemoterapi, hematopoetisk stamcellstransplantation), skall observeras noga under behandling med vorikonazol. Kontroll av serumamylas eller -lipas bör övervägas vid sådana kliniska tillstånd.

#### Pediatrik population

Effekt och säkerhet hos barn under två års ålder har inte fastställts (se även avsnitt 4.8 och 5.1). Vorikonazol är indicerat för barn från två års ålder. En högre frekvens av förhöjda leverenzymvärden observerades i den pediatrika populationen (se avsnitt 4.8). Leverfunktionen ska kontrolleras hos såväl barn som vuxna. Den orala biotillgängligheten kan dock 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 skivepitelcancer (SCC)*

Frekvensen av fototoxiska reaktioner är högre i den pediatrika populationen. Eftersom utveckling till skivepitelcancer har rapporterats, är strikta ljusskyddande åtgärder på sin plats för denna patientpopulation. För barn som drabbas av fotoåldringsskador, som pigmentfläckar eller fräknar, rekommenderas undvikande av solljus och dermatologisk uppföljning även efter avbruten 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 skall dosen av vorikonazol höjas till 400 mg var 12:e timme och dosen av efavirenz sänkas till 300 mg en gång per dygn (se avsnitt 4.2, 4.3

och 4.5).

#### Glasdegib (CYP3A4-substrat)

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

#### Tyrosinkinashämmare (CYP3A4-substrat)

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

#### Rifabutin (potent CYP450-inducerare)

Noggrann uppföljning av blodstatus samt biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas omrifabutin 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) skall undvikas, såvida inte nyttan av behandlingen med vorikonazol bedöms överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.3 och 4.5).

#### Everolimus (CYP3A4-substrat, P-glykoprotein-substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas ge en signifikant höjning av 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 metadonnivåerna ökar efter samtidig administrering med vorikonazol. Det kan vara nödvändigt att sänka metadondosen (se avsnitt 4.5).

#### Kortverkande opiater (CYP3A4-substrat)

En minskning av dosen av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opiater med liknande struktursom 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 en samtidig administrering av vorikonazol och fentanyl i en oberoende publicerad studie visat sig resultera i en ökning av det genomsnittliga AUC<sub>0-∞</sub>-värdet för fentanyl, kan det bli nödvändigt med en noggrann övervakning av opioidrelaterade biverkningar (inkluderande en längre period av andningsövervakning).

#### Långverkande opiater (CYP3A4-substrat)

En minskning av dosen oxikodon och andra långverkande opiater som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) bör övervägas då de administreras samtidigt med vorikonazol. En noggrann övervakning av opioidrelaterade biverkningar kan vara 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<sub>max</sub> och AUC<sub>t</sub> för vorikonazol hos friska försökspersoner. En hur pass mycket reducerad dos och/eller förlängd tid mellan doseringstillfällena av vorikonazol och flukonazol som skulle eliminera problemet har inte utretts. Biverkningar kopplade till vorikonazol ska helst följas upp när läkemedlet används efter tidigare flukonazolbehandling (se avsnitt 4.5).

#### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 88,74 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 4 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium. Den högsta dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 27 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium.

Vobanzl har en hög natriumhalt. Detta bör beaktas särskilt för dem som står på saltfattig kost.

#### Hydroxipropylbetadex

Detta läkemedel innehåller 2400 mg cyklodextrin per injektionsflaska, motsvarande 120 mg/ml i efter beredning till 20 ml. Cyklodextriner (CD) är hjälpämnen som kan påverka egenskaperna (så som toxicitet eller hudpenetration) av aktiv substans eller andra läkemedel. Säkerhetsaspekter för CD har övervägts under utveckling och utredning av säkerhet för läkemedlet.

Hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion kan ackumulering av cyklodextriner förekomma.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vorikonazol metaboliseras av och hämmar aktiviteten hos cytokrom-P450-isoenzymerna CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A4. Hämmare eller inducerare av dessa isoenzymer kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol, och vorikonazol kan potentiellt öka plasmakoncentrationen av substanser som metaboliseras av dessa CYP450-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 med andra läkemedel gjorts på friska manliga vuxna försökspersoner, med upprepad dosering till steady-state med 200 mg vorikonazol givet peroralt 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, ivabradin), är en 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 medelvärde som ligger inom ( $\leftrightarrow$ ), under ( $\downarrow$ ) eller över ( $\uparrow$ ) intervallet 80 - 125 %. Asterisken (\*) indikerar tvåvägsinteraktion.  $AUC_t$ ,  $AUC_c$  och  $AUC_{0-\infty}$  representerar arean under kurvan under ett doseringsintervall, från tidpunkt noll till mätbara värden respektive från tidpunkt noll till oändligheten.

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

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin och ivabradin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan leda till QTc- förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)
Karbamazepin och långverkande barbiturater (t.ex. fenobarbital, mefobarbital) [potenta CYP450-inducerare]	Har ej studerats, men karbamazepin och långverkande barbiturater förmodas signifikant kunna minska plasmakoncentrationen av vorikonazol.	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)

<p>Efavirenz (en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare) [CYP450-inducerare; CYP3A-hämmare och -substrat]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD samtidigt administrerat med vorikonazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38 %  Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 44 %  Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 61 %  Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 77 %</p> <p>Jämfört med efavirenz 600 mg QD,  Efavirenz <math>C_{max}</math> ↔  Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 17 %</p> <p>Jämfört med vorikonazol 200 mg BID,  Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↑ 23 %  Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 7 %</p>	<p>Användning av standarddoser av vorikonazol med efavirenz om doser på 400 mg QD eller mer är <b>kontraindicerade</b> (se avsnitt 4.3).</p> <p>Vorikonazol kan ges samtidigt som efavirenz om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg BID och efavirenzdoserna sänks till 300 mg QD. När behandlingen med vorikonazol avbryts ska den initiala dosen av efavirenz åter sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloider (t.ex. ergotamin och dihydroergotamin) [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligtvis plasmakoncentrationerna av ergotalkaloider och leder till ergotism.</p>	<p><b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)</p>
<p>Lurasidon [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av lurasidon signifikant.</p>	<p><b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)</p>
<p>Naloxegol [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av naloxegol signifikant.</p>	<p><b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)</p>
<p>Rifabutin [potent CYP450-inducerare]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 69 %  Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78 %</p> <p>Jämfört med vorikonazol 200 mg BID,  Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 4 %  Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 195 %  Rifabutin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331 %  Jämfört med vorikonazol 200 mg BID,  Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↑ 104 %  Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87 %</p>	<p>Samtidig behandling med vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan överväger riskerna.</p> <p>Underhållsdosen av vorikonazol kan höjas till 5 mg/kg intravenöst BID eller från 200 mg till 350 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2).</p> <p>Noggrann uppföljning av fullständig blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol.</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) [potent CYP450-inducerare]</p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 93 %  Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 96 %</p>	<p><b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)</p>

<p>Ritonavir (proteashämmare) [<i>potent CYP450-inducerare; CYP3A4-hämmare och -substrat</i>]</p> <p>Hög dos (400 mg BID)</p> <p>Låg dos (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir <math>C_{max}</math> och <math>AUC_{\tau}</math> ↔ Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 66 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 25 % Ritonavir <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13 % Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 24 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39 %</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och höga doser ritonavir (400 mg och däröver BID) är <b>kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3).</p> <p>Samtidig administrering av vorikonazol och lågdos ritonavir (100 mg BID) ska undvikas om inte en nytta/riskbedömning för patienten motiverar användning av vorikonazol.</p>
<p>Johannesört [<i>CYP450-inducerare; P-gp-inducerare</i>] 300 mg TID (samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var vorikonazol <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59 %</p>	<p><b>Kontraindicerat</b> (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><b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)</p>
<p>Venetoklax [<i>CYP3A-substrat</i>]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av venetoklax signifikant.</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol är <b>kontraindicerat</b> när behandling med venetoklax inleds samt under dess dositeringsfas (se avsnitt 4.3). Sänkt dos av venetoklax krävs enligt anvisningarna i forskrivningsinformationen till venetoklax under stabil, daglig dosering. Noggrann övervakning efter tecken på toxicitet rekommenderas.</p>
<p>Flukonazol (200 mg QD) [<i>CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare</i>]</p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↑ 57 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 79 % Flukonazol <math>C_{max}</math> ND Flukonazol <math>AUC_{\tau}</math> ND</p>	<p>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.</p>

<p>Fenytoin [CYP2C9-substrat och potent CYP450-inducerare]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (samtidig administrering med vorikonazol 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 49 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 69 %</p> <p>Fenytoin <math>C_{max}</math> ↑ 67 % Fenytoin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 81 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↑ 34 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 39 %</p>	<p>Samtidigt användande av vorikonazol och fenytoin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna. Noggrann övervakning av plasmanivåerna av fenytoin rekommenderas.</p> <p>Fenytoin kan ges samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg IV BID eller från 200 mg till 400 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2).</p>
<p>Letermovir [CYP2C9- och CYP2C19-inducerare]</p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 39 % Vorikonazol <math>AUC_{0-12}</math> ↓ 44 % Vorikonazol <math>C_{12}</math> ↓ 51 %</p>	<p>Om samtidig administrering av vorikonazol och letermovir inte kan undvikas ska förlust av vorikonazols effekt övervakas.</p>
<p>Glasdegib [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av glasdegib och ökar risken för QTc-förlängning.</p>	<p>Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas täta EKG-kontroller (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Tyrosinkinashämmare (t.ex. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationerna av tyrosin- kinashämmare som metaboliseras av CYP3A4.</p>	<p>Om samtidig administrering inte kan undvikas rekommenderas sänkt dos av tyrosinkinashämmaren (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Antikoagulantia</p> <p>Warfarin (30 mg engångsdos, samtidigt administrerat med 300 mg BID vorikonazol) [CYP2C9-substrat]</p> <p>Andra orala kumariner (t.ex. fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9- och CYP3A4-substrat]</p>	<p>Maximal ökning av protrombintiden var ungefär en fördubbling</p> <p>Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationen av kumariner vilket kan ge en förlängd protrombintid</p>	<p>Noggrann övervakning av protrombintiden eller andra lämpliga antikoagulationstester rekommenderas, och dosen av antikoagulantia ska justeras i enlighet med dessa.</p>
<p>Ivakaftor [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av ivakaftor med risk för ökade biverkningar.</p>	<p>Sänkt dos av ivakaftor rekommenderas.</p>
<p>Bensodiazepiner [CYP3A- substrat]</p> <p>Midazolam (0,05 mg/kg i.v. engångsdos)</p> <p>Midazolam (7,5 mg oral engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var midazolams <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,7-faldigt</p> <p>I en oberoende publicerad studie var midazolams <math>C_{max}</math> ↑ 3,8-faldigt midazolams <math>AUC_{0-\infty}</math> var ↑ 10,3-faldigt</p>	<p>Sänkt dos av bensodiazepiner ska övervägas.</p>

<p>Andra bensodiazepiner (t.ex. triazolam, alprazolam)</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligen plasmakoncentrationen av andra bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till en förlängd sedativ effekt.</p>	
<p>Immunsuppressiva medel [CYP3A-substrat]</p> <p>Sirolimus (2 mg engångsdos)</p> <p>Everolimus [även P-gP-substrat]</p> <p>Ciklosporin (hos stabila njurtransplanterade patienter som fick permanent ciklosporinbehandling)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-faldig Sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-faldig</p> <p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av everolimus signifikant.</p> <p>Ciklosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13 % Ciklosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70 %</p> <p>Takrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117 % Takrolimus <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 221 %</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och sirolimus är <b>kontraindicerad</b> (se avsnitt 4.3).</p> <p>Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant höja koncentrationerna av everolimus (se avsnitt 4.4).</p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med ciklosporin rekommenderas att ciklosporindosen halveras och att nivåerna av ciklosporin följs noga. Förhöjda ciklosporinnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. När behandling med vorikonazol avbryts ska ciklosporinnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med takrolimus rekommenderas att takrolimusdosen reduceras till en tredjedel av den ursprungliga dosen och att nivåerna av takrolimus följs noga. Förhöjda takrolimusnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. När behandling med vorikonazol avbryts ska takrolimusnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</p>
<p>Långverkande opiater [CYP3A4-substrat]</p> <p>Oxykodon (10 mg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Oxykodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-faldig Oxykodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-faldig</p>	<p>Reducerad dos av oxykodon och andra långverkande opiater som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) ska övervägas. Noggrann övervakning avseende opiatrelaterade biverkningar kan bli nödvändig.</p>

<p>[CYP3A4-substrat]</p>	<p>R-metadon (aktivt) AUC<math>\tau</math> <math>\uparrow</math> 47 %  S-metadon C<math>_{max}</math> <math>\uparrow</math> 65 %  S-metadon AUC<math>\tau</math> <math>\uparrow</math> 103 %</p>	<p>biverkningar och toxicitet av metadon, inkluderande QTc-förlängning, rekommenderas. Sänkning av metadondosen kan bli nödvändig.</p>
<p>Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) [CYP2C9-substrat]   Ibuprofen (400 mg engångsdos)   Diklofenak (50 mg engångsdos)</p>	<p>S-Ibuprofen C<math>_{max}</math> <math>\uparrow</math> 20 %  S-Ibuprofen AUC<math>_{0-\infty}</math> <math>\uparrow</math> 100 %   Diklofenak C<math>_{max}</math> <math>\uparrow</math> 114 %  Diklofenak AUC<math>_{0-\infty}</math> <math>\uparrow</math> 78 %</p>	<p>Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av NSAID rekommenderas. Sänkning av dosen NSAID kan bli nödvändig.</p>
<p>Omeprazol (40 mg QD)*  [CYP2C19-hämmare;  CYP2C19- och CYP3A4-substrat]</p>	<p>Omeprazol C<math>_{max}</math> <math>\uparrow</math> 116 %  Omeprazol AUC<math>\tau</math> <math>\uparrow</math> 280 %  Vorikonazol C<math>_{max}</math> <math>\uparrow</math> 15 %  Vorikonazol AUC<math>\tau</math> <math>\uparrow</math> 41 %   Andra protonpumpshämmare som är CYP2C19-substrat kan också hämmas av vorikonazol, vilket kan leda till höjda plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel.</p>	<p>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.</p>
<p>Perorala antikonceptionsmedel*  [CYP3A4-substrat; CYP2C19-hämmare]  Noretisteron/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>Etinylestradiol C<math>_{max}</math> <math>\uparrow</math> 36 %  Etinylestradiol AUC<math>\tau</math> <math>\uparrow</math> 61 %  Noretisteron C<math>_{max}</math> <math>\uparrow</math> 15 %  Noretisteron AUC<math>\tau</math> <math>\uparrow</math> 53 %  Vorikonazol C<math>_{max}</math> <math>\uparrow</math> 14 %  Vorikonazol AUC<math>\tau</math> <math>\uparrow</math> 46 %</p>	<p>Övervakning avseende biverkningar av perorala antikonceptionsmedel, samt biverkningar av vorikonazol, rekommenderas.</p>
<p>Kortverkande opiater  [CYP3A4-substrat]   Alfentanil (20 <math>\mu</math>g/kg engångsdos, i kombination med naloxon)   Fentanyl (5 <math>\mu</math>g/kg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Alfentanil AUC<math>_{0-\infty}</math> <math>\uparrow</math> 6-faldigt   I en oberoende publicerad studie var Fentanyl AUC<math>_{0-\infty}</math> <math>\uparrow</math> 1,34-faldigt</p>	<p>Sänkt dos av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opiater med liknande struktur som alfentanil och som metaboliseras av CYP3A4 (tex. sufentanil) ska övervägas. Förlängd och frekvent övervakning avseende andningsdepression och andra biverkningar associerade till opiater rekommenderas.</p>
<p>Statiner (t.ex. lovastatin)  [CYP3A4 substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av statiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till rabdomyolys.</p>	<p>Om samtidig administrering av vorikonazol och statiner som metaboliseras av CYP3A4 inte kan undvikas ska sänkt dos av statinet övervägas.</p>
<p>Sulfonureider (t.ex. tolbutamid, glipizid, glyburid)  [CYP2C9-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av sulfonureider vilket kan orsaka hypoglykemi.</p>	<p>Noggrann övervakning av blodglukos rekommenderas. Sänkt dos av sulfonureider ska övervägas.</p>
<p>Vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin)  [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av vinkaalkaloider vilket kan orsaka neurotoxicitet.</p>	<p>Sänkt dos av vinkaalkaloider ska övervägas.</p>



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

Prednisolon (60 mg engångsdos) [ <i>CYP3A4</i> -substrat]	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosjustering  Patienter som får långtidsbehandling med vorikonazol och kortikosteroider (inklusive inhalede kortikosteroider, t.ex. budesonid och intranasala kortikosteroider) bör övervakas noggrant beträffande binjurebarksdysfunktion, både under behandling och när vorikonazol sätts ut (se avsnitt 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) [ <i>höjer pH i magsäcken</i> ]	Vorikonazol $C_{max}$ och $AUC_{\tau}$ ↔	Ingen dosjustering

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Adekvata data för behandling av gravida kvinnor med vorikonazol saknas.

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

Vorikonazol 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 någon effektiv preventivmetod under behandlingen.

##### Amning

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

##### 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

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för vorikonazol hos vuxna baseras på en integrerad säkerhetsdatabas med mer än 2 000 försökspersoner (omfattande 1 603 vuxna patienter i terapeutiska prövningar och 270 vuxna i profylaktiska prövningar). Databasen 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 synförsämring, 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 biverkningarna

Då majoriteten av studierna var öppna, visar nedanstående tabell biverkningar av alla olika orsaker, grupperade enligt organsystem och frekvenskategorier hos 1 873 vuxna från poolade terapeutiska (1 603) och profylaktiska (270) studier.

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Biverkningar rapporterade hos patienter som fått vorikonazol:

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		sinuit	pseudomembranös kolit		
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					skivepitelcancer (inklusive kutan skivepitelcancer <i>in situ</i> eller Bowens sjukdom)*
Blodet och lymfsystemet		agranulocytos <sup>1</sup> , pancytopeni, trombocytopeni <sup>2</sup> , leukopeni, anemi	benmärgssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminerad intravaskulär koagulation	
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktoid reaktion	
Endokrina systemet			binjureinsufficiens, hypotyreoidism	hypertyreoidism	
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 <sup>3</sup> , parestesi, sömnlöshet, yrsel	hjärnödem, encefalopati <sup>4</sup> , extrapyramidala symtom <sup>5</sup> , perifer neuropati, ataxi, hypoestesi, smakrubbing	hepatisk encefalopati, Guillain-Barres syndrom, nystagmus	

Ögon	synnedsättning <sup>6</sup>	näthinneblödning	synnervsstörning <sup>7</sup> , papillödem <sup>8</sup> , okulogyr kris, diplopi, sklerit, blefarit	optisk atrofi, hornhinnegrumling	
Öron och balansorgan			plötslig hypoakusi, vertigo, tinnitus		
Hjärtat		supraventrikulär arytm, takykardi, bradykardi	kammarflimmer, ventrikulära extrasystolier, ventrikulär takykardi, förlängning av QT-intervallet, supraventrikulär takykardi	torsades de pointes, totalt AV-block, grenblock, nodal arytm	
Blodkärl		hypotoni, flebit	tromboflebit, lymfangit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	respiratorisk distress <sup>9</sup>	akut respiratoriskt distresssyndrom (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 <sup>10</sup>	leversvikt, förstorad lever, kolekystit, kolelitiasis		
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	exfoliativ dermatit, alopeci, makulopapulära hudutslag, pruritus, erytem	Stevens-Johnsons syndrom, fototoxicitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatit, papulöst hudutslag, makulärt hudutslag, eksem	toxisk epidermal nekrolys <sup>8</sup> , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>8</sup> , angioödem, aktinisk keratos*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, läkemedelsutslag )	kutan lupus erythematosus*, fräknar*, pigmentfläckar*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ryggsmärtor	artrit		periostit*

Njurar och urinvägar		akut njursvikt, hematuri	tubulär njurnekros, proteinuri, nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber	bröstsmärta, ansiktsödem <sup>11</sup> , asteni, frossa	reaktion vid infusionsstället, influensaliknande sjukdom		
Undersökningar		förhöjt blodkreatinin	förhöjt urea, förhöjda kolesterolvärden		

\* Biverkningar som har identifierats efter godkännandet.

- 1 Inklusive febril neutropeni och neutropeni.
- 2 Inklusive immunologisk trombocytopen purpura.
- 3 Inklusive nackstelhet och stelkramp.
- 4 Inklusive hypoxisk-ischemisk encefalopati och metabol encefalopati.
- 5 Inklusive akatisi 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 Inklusive dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.
- 10 Inklusive läkemedelsinducerad leverskada, toxisk hepatit, levercellsskada och levertoxicitet.
- 11 Inklusive 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 på synen observerades. Det fanns belägg för att effekterna mildras vid upprepad dosering av vorikonazol. Synstörningarna var vanligtvis milda, resulterade sällan i avbrytande av behandlingen, och de sattes inte i samband med långtidseffekter. Synnedsättningar kan tänkas ha ett samband med högre plasmakoncentrationer och/eller doser.

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

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

##### *Hudreaktioner*

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

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

avsnitt 4.4).

Skivepitelcancer i huden (inklusive kutan skivepitelcancer *in situ* eller Bowens sjukdom) har rapporterats hos patienter som behandlats med vorikonazol under längre perioder. Mekanismen bakom detta har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

#### *Leverfunktionsprover*

Den sammanlagda incidensen av transaminasförhöjningar (> 3 x ULN, inte nödvändigtvis med biverkningshändelser) i poolade kliniska terapeutiska och profylaktiska studier med vorikonazol var 18,0 % (319/1 768) hos vuxna och 25,8 % (73/283) hos pediatrika patienter. Avvikelser i leverfunktionsproverna kan eventuellt sättas i samband med högre plasmakoncentrationer och/eller doser. Merparten av de onormala leverfunktionsproverna återgick till det normala under behandlingen utan dosjustering eller efter dosjustering, ibland även först efter avbrytande av behandlingen.

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

#### *Infusionsrelaterade reaktioner*

Under infusion av den intravenösa formuleringen av vorikonazol till friska frivilliga försökspersoner, uppträdde fall av anafylaktoida reaktioner, inkluderande rodnad, feber, svettningar, takykardi, en trångghetskänsla i bröstet, dyspné, yrsel, illamående, klåda och hudutslag. Symtomen uppträdde omedelbart efter start av infusionen (se även avsnitt 4.4).

#### *Profylax*

I en öppen, jämförande multicenterstudie som jämförde vorikonazol och itraconazol som primärprofylax hos vuxna och tonåriga mottagare av allogen hematopoetisk stamcellstransplantation utan tidigare bekräftad eller trolig 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 119 barn i åldern 12 till < 18 år. Dessa fick vorikonazol för profylaktisk (183) eller terapeutisk användning (105). Säkerheten för vorikonazol undersöktes dessutom hos ytterligare 158 pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år i s.k. compassionate use-program (med specialtillstånd). Sammantaget liknade säkerhetsprofilen för vorikonazol hos barn den som sågs hos vuxna.

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret

## 4.9 Överdoser

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

Det finns ingen känd antidot mot vorikonazol.

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat  
ATC-kod: J02AC03

#### Verkningsmekanism

Vorikonazol är ett antimykotikum av triazoltyp. Den primära verkningsmekanismen är en hämning av svampens cytokrom P450-beroende 14 alfa-lanosteroldemetylering, som är ett essentiellt 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 cytokrom P450-enzymmer än för olika cytokrom P450-enzymssystem hos däggdjur.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

I tio terapeutiska prövningar var medianen för genomsnittliga och maximala plasmakoncentrationer hos enskilda försökspersoner 2 425 ng/ml (interkvartil spridning, IQR, 1 193 till 4 380 ng/ml) respektive 3 742 ng/ml (interkvartil spridning, IQR, 2 027 till 6 302 ng/ml). Man fann inget positivt samband mellan den genomsnittliga, maximala eller minimala plasmakoncentrationen av vorikonazol och effekt i dessa 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 leverfunktionsvärden som synstörningar. Dosjusteringar i profylaktiska studier har inte undersökts.

#### Klinisk effekt och säkerhet

*In vitro* uppvisar vorikonazol antimykotisk effekt med brett spektrum och aktivitet mot *Candida*-arter (inklusive flukonazolresistenta *C. krusei* och resistenta stammar av *C. glabrata* och *C. albicans*) samt fungicid aktivitet mot alla *Aspergillus*-arter som testats. Vorikonazol visar också fungicid aktivitet *in vitro* mot svamp patogener som inte är så värst känsliga mot andra befintliga antimykotiska medel, inklusive t.ex. *Scedosporium* eller *Fusarium*.

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

I enstaka fall har också följande svampinfektioner behandlats (ofta med antingen partiellt eller fullständigt svar): *Alternaria* spp, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea*

*pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. inklusive *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, och *Trichosporon* spp, inklusive *T. beigeli*.

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

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

### Brytpunkter

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

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

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

### EUCAST-brytpunkter

<b><i>Candida</i>- och <i>Aspergillus</i>-arter</b>	<b>Minsta Inhibitoriska Koncentration (MIC) brytpunkt (mg/l)</b>	
	<b>≤S (Känslighet)</b>	<b>&gt;R (Resistens)</b>
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
<i>Candida krusei</i>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
Icke-artrelaterade brytpunkter för <i>Candida</i> <sup>3</sup>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>
Icke-artrelaterade brytpunkter <sup>6</sup>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens



<sup>1</sup> Stammar 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 arter 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.

<sup>2</sup> Epidemiologiska cut-off-värden (ECOFF) för dessa arter är generellt högre än för *C. albicans*.

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

<sup>4</sup> 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".

<sup>5</sup> ECOFF-värdena för dessa arter är generellt en tvåfaldig spädning högre än för *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Icke-artrelaterade brytpunkter har inte fastställts.

### Klinisk erfarenhet.

Ett lyckat behandlingsresultat definieras i detta avsnitt som fullständig eller partiell respons.

### Aspergillusinfektioner - effekt hos patienter med aspergillos och dålig prognos

Vorikonazol har fungicid aktivitet mot *Aspergillus* spp. *in vitro*. Vorikonazols effekt och inverkan på överlevnaden vid behandling av akut, invasiv aspergillos undersöktes i förhållande till konventionellt amfotericin B i en öppen, randomiserad multicenterstudie med 277 immunsupprimerade patienter, som behandlades i 12 veckor.

Vorikonazol administrerades intravenöst med laddningsdoser på 6 mg/kg var 12:e timme under de första 24 timmarna, följt av en underhållsdos på 4 mg/kg var 12:e timme i minst sju dagar. Behandlingen kunde sedan överföras till den orala formuleringen med en dos på 200 mg var 12:e timme. Mediantiden för 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 och tecken, inklusive röntgenologiska/bronkoskopiska fynd som förekom vid randomiseringen) sågs hos 53 % av de vorikonazolbehandlade patienterna jämfört med 31 % av patienterna som behandlades med jämförelsepreparatet. Sannolikheten för överlevnad i 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 biverkningar.

Denna studie bekräftade fynd från en tidigare prospektivt designad studie där man fick ett positivt utfall för patienter med dålig prognos bl.a. på grund av transplantat-mot-värdreaktion och framför allt cerebrala infektioner (normalt förenat med nära 100 % mortalitet).

Studierna inkluderade cerebral-, sinus-, pulmonar- och disseminerad aspergillos hos patienter med benmärgs- och solida organtransplantat, leukemi, cancer och AIDS.

### Candidemi hos patienter utan neutropeni

Effekten av vorikonazol jämfört med en behandling med amfotericin B följt av flukonazol som primärbehandling vid candidemi har påvisats i en öppen jämförande studie. 370 patienter (äldre än 12 år), utan neutropeni och med konstaterad candidemi inkluderades. Av dessa behandlades 248 med vorikonazol. 9 patienter i vorikonazolgruppen och fem i gruppen som gavs amfotericin B följt av flukonazol hade också laborieriverifierad djup svampinfektion. Patienter med njurinsufficiens uteslöts ur studien. Medianbehandlingstiden var 15 dagar i båda behandlingsgrupperna. I den primära analysen definierades behandlingssvar som att samtliga kliniska infektionstecken och symtom försvunnit eller förbättrats och att *Candida* hade eradikerats från blodet och alla infekterade djupa vävnader 12 veckor efter behandlingens avslutande. Behandlingsvaret utvärderades av en utvärderingsgrupp (Data Review Committee) som inte kände till 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 den senaste bedömningen av utvärderingsgruppen (efter avslutad behandling, eller 2,6 eller 12 veckor efter avslutad behandling), 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 följande tabell:

<b>Tidpunkt för utvärdering</b>	<b>Vorikonazol (N=248)</b>	<b>Amfotericin B → flukonazol (N=122)</b>
<b>Efter avslutad behandling</b>	<b>178 (72 %)</b>	<b>88 (72 %)</b>
<b>2 veckor efter avslutad</b>	<b>125 (50 %)</b>	<b>62 (51 %)</b>
<b>6 veckor efter avslutad</b>	<b>104 (42 %)</b>	<b>55 (45 %)</b>
<b>12 veckor efter avslutad behandling</b>	<b>104 (42 %)</b>	<b>51 (42 %)</b>

#### Allvarliga refraktära *Candida*-infektioner

Studien inkluderade 55 patienter med allvarliga, refraktära systemiska *Candida*-infektioner (candidemi, inklusive disseminerad candidemi och andra invasiva *Candida*-infektioner) där tidigare antimykotisk behandling framförallt med flukonazol, hade varit ineffektiv. Ett lyckat behandlingsresultat uppnåddes hos 24 patienter (15 fullständiga, 9 partiella svar). Vid infektioner orsakade av flukonazol-resistenta *non-albicans* arter, sågs lyckat resultat hos 3/3 *C. krusei* (3 fullständiga svar) och 6/8 *C. glabrata* (5 fullständiga, 1 partiellt svar). Dessa kliniska data stöds av begränsade studier gällande känsligheten.

#### *Scedosporium*- och *Fusarium*-infektioner

Vorikonazol visades ha effekt mot följande sällsynta svamppatogener:

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

*Fusarium* spp.: 7 (3 fullständiga, 4 partiella svar) av 17 patienter behandlades framgångsrikt med vorikonazol. Av dessa 7 patienter hade 3 en ögoninfektion, en hade en sinusit och 3 hade disseminerad infektion. Ytterligare 4 patienter med fusarios hade en infektion som orsakats av flera patogener, två av dessa patienter uppnådde gott kliniskt behandlingsresultat. Majoriteten av patienterna som fick vorikonazolbehandling mot de ovan nämnda sällsynta infektionerna hade varit intoleranta mot eller inte uppnått effekt med tidigare behandling.

#### Primärprofylax av invasiva svampinfektioner - effekt hos mottagare av hematopoetiska stamcellstransplantat (HSCT) utan tidigare påvisad eller trolig IFI

Vorikonazol jämfördes med itraconazol som primärprofylax i en öppen, jämförande multicenterstudie av vuxna och unga mottagare av hematopoetiska stamcellstransplantat utan tidigare påvisad eller trolig IFI. Framgångsrikt profylax definierades som en förmåga att fortsätta profylaktisk användning av studieläkemedlet i 100 dagar efter HSCT (utan avbrott > 14 dagar) och överlevnad utan påvisad eller trolig IFI i 180 dagar efter HSCT. Den modifierade intent-to-treat-(MITT)-gruppen omfattade 465 mottagare av allogent HSCT varav 45 % hade AML. 58 % av samtliga patienter genomgick myeloablative behandlingsregimer. 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	Itrakonazol n=241	Skillnad i andelar och 95% konfidsintervall (KI)	p-värde
Framgång dag 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %) **	0,0002**
Framgång dag 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %) **	0,0006**
Slutfört minst 100 dagars profylax med studieläkemedlet	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
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 var framgång dag 180 för patienter med AML respektive myeloablativa behandlingsregimer, visas i tabellen nedan:

#### AML

Studiens effektmått	Vorikonazol n=98	Itrakonazol n=109	Skillnad i andelar och 95 % konfidsintervall (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

#### Myeloablativa behandlingsregimer

Studiens effektmått	Vorikonazol n=125	Itrakonazol n=143	Skillnad i andelar och 95 % konfidsintervall (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 hematopoetiska stamcellstransplantat (HSCT) med tidigare påvisad eller trolig IFI

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

Belagd eller trolig IFI utvecklades hos 7,5 % (3/40) av patienterna under det första året efter HSCT, varav en candidemi, en scedosporios (båda recidiv av tidigare IFI) och en zygomycos. Överlevnadsfrekvensen dag 180 var 80,0 % (32/40) och efter 1 år 70,0 % (28/40).

#### Behandlingsduration

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

#### Pediatrisk population

53 barn i åldrarna 2 till < 18 år behandlades med vorikonazol i två prospektiva, öppna, icke-jämförande, kliniska multicenterprövningar. En studie rekryterade 31 patienter med möjlig, påvisad eller trolig invasiv aspergillos (IA), varav 14 patienter hade påvisad eller trolig IA och inkluderades 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 inkluderades 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 slutet av behandlingen 85,7 % (6/7) och för patienterna med EC var den globala svarsfrekvensen 70 % (7/10) vid slutet av behandlingen. 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 gällande QTc-intervall

En placebokontrollerad, randomiserad, crossover-studie med engångsdoser utfördes på friska frivilliga försökspersoner för att utvärdera effekten på QTc intervallet efter tre orala doser av vorikonazol och ketokonazol. Efter administrering av 800, 1 200 och 1 600 mg vorikonazol var den maximala ökningen av QTc, justerat för placebo, i medeltal 5,1; 4,8 respektive 8,2 msek. För ketokonazol 800 mg var ökningen 7,0 msek. Ingen försöksperson i någon grupp erhöll en ökning av QTc som var  $\geq 60$  msek från baslinjen. Ingen försöksperson erhöll ett intervall som överskred den potentiellt kliniskt relevanta tröskeln på 500 msek.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Allmänna farmakokinetiska egenskaper

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

Farmakokinetiken hos vorikonazol är icke-linjär beroende på mättnad av metabolismen. En proportionellt större ökning av exponering ses med ökande dos. Man har uppskattat att en ökning av den perorala dosen från 200 mg två gånger dagligen till 300 mg två gånger dagligen i genomsnitt leder till en 2,5-faldig ökning i exponering ( $AUC_{\tau}$ ). Med den orala underhållsdosen på 200 mg (eller 100 mg för patienter under 40 kg) uppnås en liknande vorikonazolexponering som med en intravenös vorikonazoldos på 3 mg/kg. En 300 mg (eller 150 mg för patienter under 40 kg) oral underhållsdos ger en liknande vorikonazolexponering som en intravenös dos på 4 mg/kg. När den rekommenderade intravenösa eller perorala laddningsdoseringen följs, uppnås plasmakoncentrationer nära steady-state inom de första 24 timmarna. Vid en upprepad dosering två gånger dagligen, utan laddningsdosering, sker en ackumulering som leder till steady-state plasmakoncentrationer av vorikonazol senast på dag 6 hos de flesta. Data gällande långtids säkerhet för hydroxipropylbetadex hos människa är begränsade till 21 dagar (250 mg/kg/dag).

#### Absorption

Vorikonazol absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) uppnås 1 - 2 timmar efter given dos. Den 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  $AUC_{\tau}$  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 vävnader. Plasmaproteinbindningen uppskattas vara 58 %.

Prover på cerebrospinalvätska från 8 patienter, som fått vorikonazol på specialtillstånd, visade detekterbara koncentrationer av vorikonazol hos samtliga patienter.

### Metabolism

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

Den interindividuella variabiliteten för vorikonazols farmakokinetik är betydande.

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

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

### Eliminering

Vorikonazol elimineras via hepatisk metabolism med mindre än 2 % av dosen oförändrat utsöndrad i urinen.

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

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

### Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

#### *Kön*

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

I de kliniska studierna 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 studien med upprepad peroral dosering var  $C_{max}$  och  $AUC_{\tau}$  hos friska äldre män ( $\geq 65$  år) 61 % respektive 86 % högre än hos friska unga män (18 - 45 år). Inga signifikanta skillnader i  $C_{max}$  och  $AUC_{\tau}$  sågs mellan friska äldre kvinnor ( $\geq 65$  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*

De rekommenderade doserna till barn och ungdomar är baserade på en populationsfarmakokinetisk analys av data från 112 immunsupprimerade barn i åldern 2 till < 12 år och 26 immunsupprimerade ungdomar i åldern 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. I en farmakokinetisk studie på ungdomar utvärderades intravenös administrering och oralt administrerade tabletter (intravenösa laddningsdoser på 6 mg/kg två gånger dagligen dag 1 följt av 4 mg/kg intravenöst två gånger dagligen och 300 mg orala tabletter två gånger dagligen). Större variabilitet mellan individer observerades hos barn jämfört med vuxna.

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

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

Exponeringen för vorikonazol hos majoriteten av de unga patienterna var jämförbar med den hos vuxna som fått samma dosering. Dock har en lägre exponering för vorikonazol observerats hos vissa unga tonåringar med låg kroppsvikt jämfört med vuxna. Det är troligt att dessa patienter kan metabolisera vorikonazol på ett liknande sätt som barn snarare än som vuxna. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys bör 12 - till 14-åriga ungdomar som vägde mindre än 50 kg ges barndoser (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatininnivåer > 2,5 mg/dl), har en ackumulering av den intravenösa vehikeln, hydroxietyl-beta-dex (cyklodextrin) observerats (se avsnitt 4.4). Hydroxietyl-beta-dex försvinner med hemodialys, med en utsköljning på  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter en peroral engångsdos (200 mg) var  $AUC_{\tau}$  233 % högre hos försökspersoner med lindrig till måttlig levercirros (Child-Pugh A och B) jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Proteinbindningen av vorikonazol påverkades inte av den nedsatta leverfunktionen.

I en studie med upprepade perorala doser var  $AUC_{\tau}$  likartad hos försökspersoner med måttlig levercirros (Child-Pugh B) som fick 100 mg två gånger dagligen som hos försökspersoner med normal leverfunktion som fick 200 mg två gånger dagligen. Farmakokinetiska data för patienter med svår levercirros (Child-Pugh C) saknas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxicitetsstudier med upprepade dosering av vorikonazol tyder på att levern är målorganet. Liksom för andra antimykotiska preparat inträffade levertoxicitet vid plasmaexponering liknande den som uppnås vid terapeutiska doser hos människa. Hos råttor, mus och hund inducerade vorikonazol också små binjureförändringar.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxietylpropylbetadex  
Natriumklorid  
Saltsyra (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Vobanzl får ej infunderas i samma slang eller kanyl samtidigt med andra intravenösa läkemedel. Slang och kanyl kan användas för administrering av andra intravenösa läkemedel efter att infusion av Vobanzl har avslutats.

Blodprodukter och kortvarig infusion av koncentrerad elektrolytlösning: Elektrolyttrubningar, som hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi ska korrigeras innan behandling med vorikonazol påbörjas (se avsnitt 4.2 och 4.4). Vobanzl ska ej administreras samtidigt med någon blodprodukt eller någon kortvarig infusion av koncentrerad elektrolytlösning, inte ens om de två infusionerna sker via separata slangar och kanyler.

Fullständig parenteral nutrition: Fullständig parenteral nutrition behöver *inte* avbrytas vid administrering av Vobanzl, men infusionen ska ske via separat slang och kanyl. Om infusionen sker via flerlumenkateter, ska den fullständiga parenterala nutritionen administreras genom en annan ingång än den som används för Vobanzl. Vobanzl får inte spädas med natriumbikarbonat infusionsvätska 4,2 %. Blandbarhet med andra koncentrationer är okänd.

Läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel utöver dem som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 72 timmar vid 25 °C och vid 2 °C–8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt måste produkten användas omedelbart när den har rekonstituerats. Om lösningen inte används omedelbart, är förvaringstider och betingelser före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C (i kylskåp), såvida inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaring av beredd lösning, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

25 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, med grå propp av klorobutylgummi och aluminiumhätta med rött snäpplock i plast.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Innehållet i en injektionsflaska löses upp i antingen 19 ml vatten för injektionsvätskor eller i 19 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektionsvätskor för att ge en uttagbar volym på 20 ml klar lösning innehållande 10 mg/ml vorikonazol. Kasta flaskan med Vobanzl om lösningsmedel inte dras in i flaskan med hjälp av vakuum. Användning av en 20 ml standardspruta (icke-automatiserad) rekommenderas för att säkerställa att den exakta mängden (19,0 ml) vatten för injektionsvätskor alternativt 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektionsvätskor mäts upp. Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk och eventuellt överbliven lösning ska kastas. Endast klara lösningar utan partiklar får användas.

Vid administrering tillsätts den föreskrivna volymen av den rekonstituerade koncentratet till en rekommenderad kompatibel infusionslösning (se nedan) för att erhålla en slutlig lösning av vorikonazol innehållande 0,5–5 mg/ml.

### *Erforderlig mängd koncentrat Vobanzl 10 mg/ml*

Kroppsvikt (kg)	Mängd koncentrat Vobanzl (10 mg/ml) nödvändig för:				
	Dosering 3 mg/kg (antal injektionsflaskor)	Dosering 4 mg/kg (antal injektionsflaskor)	Dosering 6 mg/kg (antal injektionsflaskor)	Dosering 8 mg/kg (antal injektionsflaskor)	Dosering 9 mg/kg (antal 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)	-	-

Den rekonstituerade lösningen kan spädas med:  
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion  
Natriumlaktatlösning för intravenös infusion



5 % glukos och Ringer-laktat för intravenös infusion  
5 % glukos och 0,45 % natriumklorid för intravenös infusion 5 % glukos för intravenös infusion  
5 % glukos i 20 mEq kaliumklorid för intravenös infusion 0,45 % natriumklorid för intravenös infusion  
5% glukos och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion.

Blandbarheten av vorikonazol med andra spädningsmedel än de som nämns ovan och i avsnitt 6.2 är ej känd.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Alban Pharma GmbH  
Adolf-Kolping-Str. 16  
80336 München  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

39977

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: X.X.20XX

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

01.08.2023