

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Orion 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Voriconazole Orion 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 50 mg tai 200 mg vorikonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Voriconazole Orion 50 mg: yksi tabletti sisältää 58,17 mg laktoosimonohydraattia.

Voriconazole Orion 200 mg: yksi tabletti sisältää 232,68 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Voriconazole Orion 50 mg

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”V50”. Tabletin halkaisija on  $7,1 \pm 0,2$  mm.

Voriconazole Orion 200 mg

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”V200”. Tabletin pituus on  $15,7 \pm 0,2$  mm ja leveys  $7,9 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Vorikonatsoli on laajakirjoinen triatsoleihin kuuluva sienilääke, jonka käyttöaiheet aikuisille ja  $\geq 2$ -vuotiaille lapsille ovat seuraavat:

Invasiivisen aspergilloosin hoito.

Kandidemian hoito potilailla, joilla ei ole neutropeniaa.

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

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

Voriconazole Orion -valmistetta käytetään pääasiallisesti potilaille, joilla on progressiivisia, mahdollisesti henkeä uhkaavia infektoita.

Invasiivisten sieni-infektioiden profylaksia riskiryhmään kuuluville potilaille allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saannin yhteydessä.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

### *Aikuiset*

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

Tarkemmat annostusta koskevat ohjeet on annettu oheisessa taulukossa:

	Laskimoon	Suun kautta	
		Vähintään 40 kg painavat potilaat*	Alle 40 kg painavat potilaat*
<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 pitää olla niin lyhyt kuin mahdollista potilaan kliinisen ja mykologisen vasteen mukaan. Jos pitkäaikainen altistus kestää yli 180 vuorokautta (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainoa on arvioitava huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### Annoksen muuttaminen (aikuiset)

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

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

Profylaktisessa käytössä, ks. alla.

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

Vorikonatsolia annetaan lasten annostuksella, koska näillä murrosikäisillä nuorilla 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</b>	8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa	9 mg/kg kahdesti vuorokaudessa

<b>(ensimmäisten 24 tunnin jälkeen)</b>		(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.

Suun kautta antoa koskevat suositukset lapsille perustuvat tutkimuksiin, joissa vorikonatsolia annettiin jauheena oraalisuspensiota varten. Bioekvivalenssia jauheen oraalisuspensiota varten ja tablettien välillä ei ole tutkittu lapsipotilailla. Koska lapsipotilailla lääkkeen oletettu kauttakulku-aika maha-suolikanavassa on lyhyt, tablettien imeytyminen voi olla lapsilla erilaista kuin aikuispotilailla. Siksi 2–< 12-vuotiaille lapsipotilaille suositellaan käytettäväksi oraalisuspensiota.

*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 pienipainoiset murrosikäiset nuoret ([12–14-vuotiaat, jotka painavat < 50 kg])

Jos potilaan hoitovaste ei ole riittävä, annosta voidaan suurentaa asteittain 1 mg/kg:n välein (tai 50 mg:n välein, jos alussa käytettiin enimmäisannosta 350 mg suun kautta). Jos potilas ei siedä hoitoa, pienennä annosta asteittain 1 mg/kg:n välein (tai 50 mg:n välein, jos alussa käytettiin enimmäisannosta 350 mg suun kautta).

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 pitää aloittaa siirteen päivänä, ja sitä voidaan jatkaa korkeintaan 100 vuorokautta. Profylaksian pitää olla mahdollisimman lyhyt neutropenian tai immunosuppression perusteella määritetyn invasiivisen sieni-infektion (IFI) kehittymisen riskin mukaan. Profylaksiaa saa jatkaa enintään 180 vuorokautta siirron jälkeen, mikäli immunosuppressio jatkuu tai ilmenee käänneishyljintäsairaus (GvHD) (ks. kohta 5.1).

*Annostus*

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

*Profylaksian kesto*

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

Jos vorikonatsolin käyttö profylaksiassa kestää kauemmin kuin 180 vuorokautta (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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 käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä

Fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin suun kautta annettava ylläpitoannos suurennetaan 200 mg:sta 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painaville potilaille 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa), ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

Vorikonatsolin ja rifabutiinin yhdistelmää on vältettävä, jos mahdollista. Jos kuitenkin tämän yhdistelmän käyttö on pakottavista syistä tarpeen, vorikonatsolin suun kautta annettava ylläpitoannos voidaan suurentaa 200 mg:sta 350 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painaville potilaille 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa), ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

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

### *Iäkkäät potilaat*

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

### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta suun kautta otetun vorikonatsolin farmakokinetiikkaan. Siksi suun kautta otettavaa annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa, jonka aste vaihtelee lievästä vaikeaan (ks. kohta 5.2).

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

### *Potilaat, joilla on 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 kroonista maksakirroosia (Child–Pugh C) sairastavilla potilailla.

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

Vorikonatsolin käytön yhteydessä on havaittu maksan toimintakoearvojen nousua ja maksavaurion kliinisiä merkkejä, kuten ikterusta. Vorikonatsolia saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain, jos hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti lääkeainetoksisuuden varalta (ks. kohta 4.8).

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Voriconazole Orion kalvopäällysteiset tabletit otetaan vähintään tuntia ennen tai vähintään tunti aterian jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Samanaikainen anto rifampisiin, karbamatsepiiniin tai fenobarbitaalin 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 annoksen kanssa on vasta-aiheista, koska näillä annoksilla efavirensi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia merkittävästi terveillä tutkimushenkilöillä. Vorikonatsoli myös suurentaa 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 pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen anto mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yliherkkyys

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

#### Sydän- ja verisuonivaikutukset

Vorikonatsolin käytön yhteydessä on havaittu QTc-ajan pitenemistä. Vorikonatsolia käyttäneillä potilailla, joilla on ollut muita riskitekijöitä, kuten kardiotoksinen kemoterapia, kardiomyopatia, hypokalemia tai muu samanaikainen lääkitys, on ilmoitettu harvoin kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa, jonka kehittymiseen riskitekijät ovat saattaneet vaikuttaa. Vorikonatsolia pitää antaa varoen potilaille, joilla on proarytmialle herkistäviä tekijöitä, kuten

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

### Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vakavia maksareaktioita vorikonatsolihoidon aikana (mukaan lukien kliininen maksatulehdus, kolestaasi ja fulminantti maksan vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtava). Maksareaktioita on havaittu 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 toimintahäiriöt ovat yleensä korjaantuneet, kun hoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

### Maksan toiminnan seuraaminen

Vorikonatsolia saavia potilaita pitää seurata tarkkaan maksatoksisuuden varalta. Maksan toiminnan arviointi laboratoriotestein (etenkin ASAT ja ALAT) on tehtävä vorikonatsolihoitoa aloitettaessa sekä ainakin viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Hoidon keston pitää olla mahdollisimman lyhyt, mutta jos hoitoa kuitenkin jatketaan hyöty-riskiarvion perusteella (ks. kohta 4.2), seurantatiheyttä voidaan harventaa kuukausittaiseksi, jos maksan toimintakokeissa ei ole muutoksia.

Jos maksan toimintakokeiden arvot nousevat ilmeisen korkeiksi, vorikonatsolihoito pitää keskeyttää, ellei lääkärin arvio potilaalle hoidosta koituvista hyödyistä ja riskeistä anna aihetta jatkuvaan käyttöön.

Sekä lasten että aikuisten maksan toimintaa pitää 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 vorikonatsolihoidon aikana ja käyttävät suojaavaa vaatekangasta ja korkean suojakertoimen aurinkovoidetta.

- Ihon levyepiteelikarsinooma (SCC)

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu potilailla, joista osalla on raportoitu aiempia fototoksisuusreaktioita. Jos potilas saa fototoksisen reaktion, vorikonatsolihoidon keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykoottien käyttöä on harkittava monitieteellisen konsultaation jälkeen, ja potilas on lähetettävä ihotautilin erikoislääkärille. Jos vorikonatsolihoito 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).

- Hilseilevät ihoreaktiot

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.

### Pitkäkestoinen hoito

Yli 180 vuorokauden (6 kuukauden) altistus (hoidossa tai profylaksiassa) edellyttää hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia, ja lääkärin on siksi harkittava tarvetta rajoittaa altistumista vorikonatsolille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu pitkäaikaisen vorikonatsolihoidon yhteydessä.

Elinsiirtopotilailla on raportoitu ei-infektioperäistä luukalvotulehdusta, johon on liittynyt kohonneita fluoridin ja alkaalisen fosfaatin pitoisuuksia. Jos potilaalle kehittyy luukalvotulehdukseen

sopivaa luustokipua ja radiologisia muutoksia, vorikonatsolihoiton keskeyttämistä on harkittava monitieteellisen konsultaation jälkeen.

#### Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset

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

#### Munuaishaittavaikutukset

Vorikonatsolihoitoa saavilla vaikeasti sairailta potilailla on todettu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. On todennäköistä, että vorikonatsolihoitoa saavat potilaat saavat samanaikaisesti nefrotoksisia lääkevalmisteita ja että heillä on samanaikaisia tiloja, jotka saattavat heikentää munuaistoimintaa (ks. kohta 4.8).

#### Munuaisten toiminnan seuraaminen

Potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava poikkeamien kehittymisen varalta. Seurantaan on suotavaa sisällyttää laboratoriotestit, joilla arvioidaan munuaistoimintaa, erityisesti seerumin kreatiniinia.

#### 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.

#### Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehokkuutta alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole osoitettu (ks. 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 vähäinen 2–< 12-vuotiailla lapsipotilailla, joilla on imeytymishäiriö ja ikäisekseen erittäin alhainen ruumiinpaino. Tällöin suositellaan vorikonatsolin antoa laskimoon.

- Vakavat ihohaittavaikutukset (mukaan lukien SCC)

Fototoksiset reaktiot ovat yleisempiä lapsipotilailla. Koska ihon leveyteelikarsinomaan johtavaa kehitystä on ilmoitettu, tiukat toimet ihon suojaamiseksi valolta ovat perusteltuja tässä potilasryhmässä. Lapsille, jotka saavat valon aiheuttamia vaurioita, kuten pigmenttiläiskiä tai pisamia, suositellaan auringon välttämistä ja dermatologista seuranta myöskin hoidon keskeyttämisen jälkeen.

#### Profylaksia

Hoitoon liittyvien haittavaikutusten yhteydessä (maksatoksisuus, vaikeat ihoreaktiot, mukaan lukien fototoksisuus ja ihon leveyteelikarsinoma, vaikeat tai pitkittyneet näköhäiriöt ja periostiitti) on harkittava vorikonatsolihoiton keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykotiinien käyttöä.

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

Fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan, kun fenytoiinia annetaan samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa. Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä pitää välttää, elleivät hoidosta koituvat 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).

#### 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 pitää 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 on aiheellista seurata tiiviisti metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-ajan pitenemisen, varalta. Metadoniannosta on ehkä pienennettävä (ks. kohta 4.5).

#### Lyhytvaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatit)

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

Voriconazole Orion -tabletit sisältävät laktoosia, eikä niitä saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö.

### **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 metaboloituvien aineiden pitoisuuksia plasmassa.



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

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

#### Yhteisvaikutustaulukko

Vorikonatsolin ja muiden lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset on esitetty jäljempänä olevassa taulukossa. Nuolen suunta pohjautuu kunkin farmakokineettisen parametrin osalta geometrisen keskiarvon 90 %:n luottamusväliin, kun parametri on luottamusväialueen 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 annostusvälillä,  $AUC_{\tau}$  käyrän alla olevaa pinta-alaa nolllapisteestä havaittavaan mittaustulokseen ja  $AUC_{0-\infty}$  käyrän alla oleva pinta-alaa nolllapisteestä äärettömyyteen.

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

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa koskevat suositukset</b>
Astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, kinidiini ja terfenadiini <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	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) <i>[voimakkaita CYP450-induktoreja]</i>	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 käänteiskopioijaentsyymien estäjä) <i>[CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti]</i>  Efavirensi 400 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 200 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*	Efavirensi $C_{max}$ $\uparrow$ 38 % Efavirensi $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 44 % Vorikonatsoli $C_{max}$ $\downarrow$ 61 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 77 %  Verrattuna efavirensiin 600 mg kerran vuorokaudessa: Efavirensi $C_{max}$ $\leftrightarrow$	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.

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa</b> <b>koskevat suositukset</b>
Efavirensi 300 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*	Efavirensi $AUC_{\tau}$ ↑ 17 %  Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa: Vorikonatsoli $C_{max}$ ↑ 23 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↓ 7 %	kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannos suurennetaan 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja efavirensin annos pienennetään 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirensin alkuperäinen annos on palautettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Torajyväalkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa torajyväalkaloidien pitoisuutta plasmassa ja johtaa ergotismiin.	<b>Vasta-aiheisia</b> (ks. kohta 4.3)
Rifabutiini <i>[voimakas CYP450-induktori]</i>  300 mg kerran vuorokaudessa  300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 350 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*  300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*	Vorikonatsoli $C_{max}$ ↓ 69 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↓ 78 %  Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa: Vorikonatsoli $C_{max}$ ↓ 4 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↓ 32 %  Rifabutiini $C_{max}$ ↑ 195 % Rifabutiini $AUC_{\tau}$ ↑ 331 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa: Vorikonatsoli $C_{max}$ ↑ 104 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↑ 87 %	Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei saatava hyöty ylitä riskiä. Vorikonatsolin laskimoon annettava ylläpitoannos voidaan suurentaa tasolle 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai suun kautta annettava ylläpitoannos 200 mg:sta 350 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 4.2). Täydellisen veren kuvan ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveitin) huolellista seurantaa suositellaan annettaessa rifabutiinia samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa.
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) <i>[voimakas CYP450-induktori]</i>	Vorikonatsoli $C_{max}$ ↓ 93 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↓ 96 %	<b>Vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3)
Ritonaviiri (proteaasimestäjä) <i>[voimakas CYP450-induktori, CYP3A-estäjä ja</i>		Vorikonatsolin ja suurten ritonaviiriannosten (vähintään

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa</b> <b>koskevat suositukset</b>
<p><i>-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>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 <i>[CYP450-induktori, P-glykoproteiinin induktori]</i></p> <p>300 mg kolmesti vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg:n kerta-annoksen kanssa)</p>	<p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa: Vorikonatsoli <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59 %</p>	<p><b>Vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Everolimuusi <i>[CYP3A4-substraatti, P-glykoproteiinin substraatti]</i></p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta plasmassa.</p>	<p>Vorikonatsolin ja everolimuusin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Flukonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa) <i>[CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä]</i></p>	<p>Vorikonatsoli <math>C_{max}</math> ↑ 57 % Vorikonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 79 % Flukonatsoli <math>C_{max}</math> Ei määritetty Flukonatsoli <math>AUC_{\tau}</math> Ei määritetty</p>	<p>Vorikonatsolin ja flukonatsolin pienempää annosta ja/tai annostiheyttä, jotka poistaisivat tämän vaikutuksen, ei ole selvitetty. Jos vorikonatsolia käytetään peräkkäin flukonatsolin jälkeen, vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten seuranta suositellaan.</p>
<p>Fenytoiini <i>[CYP2C-substraatti ja voimakas CYP450-induktori]</i></p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti</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</p>	<p>Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä pitää välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia. Plasman fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan.</p> <p>Fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin</p>

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa</b> <b>koskevat suositukset</b>
vuorokaudessa kanssa)*	kahdesti vuorokaudessa: Vorikonatsoli C <sub>max</sub> ↑ 34 % Vorikonatsoli AUC <sub>τ</sub> ↑ 39 %	laskimoon annettava ylläpitoannos suurennetaan tasolle 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).
Antikoagulantit  Varfariini (30 mg:n kerta-annos annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 300 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa) <i>[CYP2C9-substraatti]</i>  Muut suun kautta annettavat kumariinit (esim. fenprokumoni ja asenokumaroli) <i>[CYP2C9- ja CYP3A4-substraatteja]</i>	Protrombiiniaika piteni enintään noin kaksinkertaiseksi.  Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa kumariinien pitoisuuksia plasmassa ja pidentää siten protrombiiniaikaa.	Protrombiiniajan tai muiden sopivien veren hyytymistä mittaavien testien tarkkaa seurantaa suositellaan, ja antikoagulanttien annosta on muutettava näiden tulosten mukaisesti.
Bentsodiatsepiinit (esim. midatsolaami, triatsolaami, alpratsolaami) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa ja johtaa sedatiivisen vaikutuksen pidentymiseen.	Bentsodiatsepiiniannoksen pienentämisestä on harkittava.
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>  Sirolimuusi (2 mg:n kerta-annos)  Siklosporiini (voinniltaan vakailla munuaissiirtopotilailla, jotka saavat jatkuvaa siklosporiinihoitoa)	Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa: Sirolimuusi C <sub>max</sub> ↑ 6,6-kertainen Sirolimuusi AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 11-kertainen  Siklosporiini C <sub>max</sub> ↑ 13 % Siklosporiini AUC <sub>τ</sub> ↑ 70 %	Vorikonatsolin ja sirolimuusin samanaikainen anto on <b>vasta-aiheista</b> (ks. kohta 4.3).  Kun vorikonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia jo käyttävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää siklosporiiniannos puoleen entisestä ja seurata siklosporiinipitoisuutta tarkkaan.

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Takrolimuusi (0,1 mg/kg, kerta-annos)	Takrolimuusi $C_{max}$ ↑ 117 % Takrolimuusi $AUC_t$ ↑ 221 %	Siklosporiinipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on siklosporiinipitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</u>  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>
Pitkävaikutteiset opiaatit [CYP3A4-substraatteja]  Oksikodoni (10 mg:n kerta-annos)	Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa: Oksikodoni $C_{max}$ ↑ 1,7-kertainen Oksikodoni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-kertainen	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.
Metadoni (32–100 mg kerran vuorokaudessa) [CYP3A4-substraatti]	R-metadoni (aktiivinen) $C_{max}$ ↑ 31 % R-metadoni (aktiivinen) $AUC_t$ ↑ 47 % S-metadoni $C_{max}$ ↑ 65 % S-metadoni $AUC_t$ ↑ 103 %	Potilaan tiivistä seurantaa metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-ajan pitenemisen, varalta suositellaan. Metadoniannosta voi olla tarpeen pienentää.
Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) [CYP2C9-substraatteja]  Ibuprofeeni (400 mg:n kerta-	S-ibuprofeeni $C_{max}$ ↑ 20 %	Tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä suositellaan tiivistä seurantaa haittavaikutusten ja

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset ( %)</b>	<b>Samanaikaista antoa</b> <b>koskevat suositukset</b>
annos)  Diklofenaakki (50 mg:n kerta-annos)	S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty} \uparrow 100 \%$  Diklofenaakki $C_{max} \uparrow 114 \%$ Diklofenaakki $AUC_{0-\infty} \uparrow 78 \%$	toksisuuden varalta. Tulehduskipulääkkeiden annosta voi olla tarpeen pienentää.
Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa)* <i>[CYP2C19-estäjä; CYP2C19- ja CYP3A4- substraatti]</i>	Omepratsoli $C_{max} \uparrow 116 \%$ Omepratsoli $AUC_{\tau} \uparrow 280 \%$ Vorikonatsoli $C_{max} \uparrow 15 \%$ Vorikonatsoli $AUC_{\tau} \uparrow 41 \%$  Vorikonatsoli saattaa estää myös muiden CYP2C19-substraatteihin kuuluvien protonipumpun estäjien metaboliaa, ja näiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta.	Vorikonatsoliannostuksen muuttamista ei suositella.  Kun vorikonatsolin anto aloitetaan potilaille, jotka saavat jo vähintään 40 mg omepratsolia, omepratsoliannoksen puolittamista suositellaan.
Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet* <i>[CYP3A4-substraatti, CYP2C19-estäjä]</i>  Noretisteroni/etinyyliestradioli (1 mg/0,035 mg kerran vuorokaudessa)	Etinyyliestradioli $C_{max} \uparrow 36 \%$ Etinyyliestradioli $AUC_{\tau} \uparrow 61 \%$ Noretisteroni $C_{max} \uparrow 15 \%$ Noretisteroni $AUC_{\tau} \uparrow 53 \%$ Vorikonatsoli $C_{max} \uparrow 14 \%$ Vorikonatsoli $AUC_{\tau} \uparrow 46 \%$	Suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia suositellaan seurattavan vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten lisäksi.
Lyhytvaikutteiset opiaatit <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>  Alfentaniili (20 mikrog/kg, kerta-annos samanaikaisesti naloksonin kanssa)  Fentanyyli (5 mikrog/kg, kerta-annos)	Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa: Alfentaniili $AUC_{0-\infty} \uparrow$ 6-kertainen  Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa: Fentanyyli $AUC_{0-\infty} \uparrow$ 1,34-kertainen	Alfentaniilin, fentanyylin ja muiden lyhytvaikutteisten, rakenteeltaan alfentaniilin kaltaisten ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. sufentaniilin) annoksen pienentämistä on harkittava. Potilaan pidempää ja tiiviimpää seurantaa hengityslaman ja muiden opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta suositellaan.
Statiinit (esim. lovastatiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli voi suurentaa CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien statiinien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa rbdomyolyyysiin.	Statiiniannoksen pienentämistä on harkittava.
Sulfonyyliureat (esim. tolbutamidi, glipitsidi ja glyburidi) <i>[CYP2C9-substraatteja]</i>	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.	Vaikka asiaa ei ole tutkittu,	Vinka-alkaloidien annoksen

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa</b> <b>koskevat suositukset</b>
vinkristiini ja vinblastiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	vorikonatsoli voi suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta.	pienentämistä on harkittava.
Muut HIV-proteaasineestäjät (esim. sakinaviiri, amprenaviiri ja nelfinaviiri)* <i>[CYP3A4-substraatteja ja -estäjiä]</i>	Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että vorikonatsoli voi estää HIV-proteaasineestäjien metaboliaa ja HIV-proteaasineestäjät voivat myös estää vorikonatsolin metaboliaa.	Potilasta on seurattava tarkasti minkä tahansa ilmenevän lääketoksisuuden ja/tai tehon menetyksen varalta, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Muut ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI:t) (esim. delavirdiini, nevirapiini)* <i>[CYP3A4-substraatteja, -estäjiä tai CYP450-induktoreja]</i>	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.
Simetidiini (400 mg kahdesti vuorokaudessa) <i>[epäspesifinen CYP450-estäjä, suurentaa mahalaukun pH:ta]</i>	Vorikonatsoli $C_{max}$ ↑ 18 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↑ 23 %	Ei annoksen muuttamista
Digoksiini (0,25 mg kerran vuorokaudessa) <i>[P-glykoproteiinin substraatti]</i>	Digoksiini $C_{max}$ ↔ Digoksiini $AUC_{\tau}$ ↔	Ei annoksen muuttamista
Indinaviiri (800 mg kolmesti vuorokaudessa) <i>[CYP3A4-estäjä ja -substraatti]</i>	Indinaviiri $C_{max}$ ↔ Indinaviiri $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonatsoli $C_{max}$ ↔ Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↔	Ei annoksen muuttamista
Makrolidiantibiootit  Erytromysiini (1 g kahdesti vuorokaudessa) <i>[CYP3A4-estäjä]</i>  Atsitromysiini (500 mg kerran vuorokaudessa)	Vorikonatsoli $C_{max}$ ja $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonatsoli $C_{max}$ ja $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonatsolin vaikutusta erytromysiiniin tai atsitromysiiniin ei tunneta.	Ei annoksen muuttamista
Mykofenolihappo (1 g:n kertannos) <i>[UDP-glukuronyyli-transferaasisubstraatti]</i>	Mykofenolihappo $C_{max}$ ↔ Mykofenolihappo $AUC_{\tau}$ ↔	Ei annoksen muuttamista

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa</b> <b>koskevat suositukset</b>
Prednisoloni (60 mg:n kerta-annos) <i>[CYP3A4-substraatti]</i>	Prednisoloni $C_{max}$ ↑ 11 % Prednisoloni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ei annoksen muuttamista
Ranitidiini (150 mg kahdesti vuorokaudessa) <i>[suurentaa mahalaukun pH:ta]</i>	Vorikonatsoli $C_{max}$ ja $AUC_{\tau}$ ↔	Ei annoksen muuttamista

#### **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). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

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

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeessa ei todettu vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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



### Haittavaikutustaulukko

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Vorikonatsolia saaneilla tutkittavilla ilmoitetut haittavaikutukset:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Yleiset <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Melko harvinaiset <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Harvinaiset <math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math></b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
Infektiot		sinuiitti	pseudo-membranoottinen koliitti		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					levyepiteelikarsinooma*
Veri ja imukudos		agranulosytoosi <sup>1</sup> , pansytopenia, trombosytopenia <sup>2</sup> , leukopenia, anemia	luuytimen vajaatoiminta, lymfadenopatia, eosinofilia	disseminoitu intra-vaskulaarinen koagulaatio	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	anafylaksiaa muistuttava reaktio	
Umpieritys			lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta	kilpirauhasen liikatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ääreisturvotus	hypoglykemia, hypokalemia, hyponatremia			
Psyykkiset häiriöt		masennus, aistiharhat, ahdistuneisuus, unettomuus, agitaatio,			

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset ≥ 1/10</b>	<b>Yleiset ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Harvinaiset ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
		sekavuustila			
Hermosto	päänsärky	kouristukset, pyörtyminen, vapina, lisääntynyt lihasjänteys <sup>3</sup> , tuntoharhat, uneliaisuus, heitehuimaus	aivoedeema, enkefalopatia <sup>4</sup> , extrapyramidaaliset oireet <sup>5</sup> , perifeerinen neuropatia, ataksia, hypestesia, dysgeusia	hepaattinen enkefalopatia, Guillain-Barrén oireyhtymä, nystagmus	
Silmät	näön heikkeneminen <sup>6</sup>	verkkokalvo-verenvuoto	näköhermon häiriö <sup>7</sup> , papilledema <sup>8</sup> , okulogyriinen kriisi, kaksoiskuvat, kovakalvontulehdus, luomitulehdus	näköhermon surkastuminen, sarveiskalvon samentuminen	
Kuulo ja tasapainoelin			kuulon äkillinen heikkeneminen, huimaus, korvien soiminen		
Sydän		supraventrikulaariset rytmihäiriöt, takykardia, bradykardia	kammiovärinä, kammio-lisälyönnit, kammiotakykardia, pidentynyt QT-aika EKG:ssä, supraventrikulaarinen takykardia	kääntyvien kärkien kammiotakykardia, täydellinen eteis-kammio-katkos, haarakatkos, nodaalirytmii	
Verisuonisto		matala verenpaine, laskimotulehdus	tromboflebiitti, lymfangiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengitysvaikeudet <sup>9</sup>	äkillinen hengitysvajaus oireyhtymä (ARDS), keuhkoedeema			

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset ≥ 1/10</b>	<b>Yleiset ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Harvinaiset ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
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	eksfoliattiivinen dermatiitti, hiustenlähtö, makulopapulaarinen ihottuma, kutina, eryteema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>8</sup> , fototoksinen reaktio, purppura, nokkosihottuma, allerginen dermatiitti, papulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, ekseema	toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>8</sup> , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) <sup>8</sup> , angioedeema, aktiivinen keratoosi*, pseudoporfyria, <i>erythema multiforme</i> , psoriaasi, toistopunoittuma	kutaaninen <i>lupus erythematosus</i> *, pisamat*, pigmenttiläiskä t*
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu	niveltulehdus		luukalvon tulehdus*
Munuaiset ja virtsatiet		akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria	munuaistiehyiden kuolio, proteiuria, munuaistulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat	kuume	rintakipu, kasvojen turvotus <sup>11</sup> ,	influenssan kaltaiset oireet		

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset ≥ 1/10</b>	<b>Yleiset ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Harvinaiset ≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000</b>	<b>Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
haitat		voimattomuus, vilunväristykset			
Tutkimukset		suurentunut veren kreatiniiniarvo	suurentunut veren urea-arvo, suurentunut veren kolesteroli-arvo		

\* Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

<sup>1</sup> Sisältää kuumeisen neutropenian ja neutropenian.

<sup>2</sup> Sisältää immunologisen trombosytopenisen purppuran.

<sup>3</sup> Sisältää niskan jäykkyyden ja tetanian.

<sup>4</sup> Sisältää hypoksis-iskeemisen enkefalopatian ja metabolisen enkefalopatian.

<sup>5</sup> Sisältää akatisian ja parkinsonismin.

<sup>6</sup> Ks. kappale ”Näön heikkeneminen” kohdassa 4.8.

<sup>7</sup> Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittynyttä näköhermon tulehdusta. Ks. kohta 4.4.

<sup>8</sup> Ks. kohta 4.4.

<sup>9</sup> Sisältää hengenahdistuksen ja rasisushengenahdistuksen.

<sup>10</sup> Sisältää lääkeaineen aiheuttaman maksavaurion, toksisen maksatulehduksen, maksasoluvaurion ja maksatoksisuuden.

<sup>11</sup> Sisältää silmäkuoppaa ympäröivän turvotuksen, huulten turvotuksen ja suun turvotuksen.

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Näön heikkeneminen*

Vorikonatsolihoitoon liittyvä näön heikkeneminen (mukaan lukien näön sumeneminen, valonarkuus, kloropsia, kromatopsia, värisokeus, syanopsia, silmän häiriö, valorenkaiden näkeminen, hämäräsokeus, oskillopsia, fotopsia, välkepäivi, näöntarkkuuden heikkeneminen, näköaistimuksen kirkkaus, näkökenttäpuutos, lasiaiskellujat ja ksantopsia) oli hyvin yleistä kliinisissä tutkimuksissa. Näön heikkeneminen oli ohimenevää ja täysin palautuvaa, suurin osa hävisi itsestään 60 minuutissa, eikä kliinisesti merkittäviä pitkäaikaisvaikutuksia näkökykyyn havaittu. Käytettäessä toistuvia vorikonatsoliannoksia saatiin näyttöä vaikutusten heikkenemisestä. Näön heikkeneminen oli yleensä lievää, harvoin hoidon lopettamiseen johtavaa, eikä siihen 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 elektrotretinogrammin (ERG)-aallon amplitudin alentumista. ERG mittaa sähkövirtaa verkkokalvossa. ERG-muutokset eivät edenneet 29 vuorokauden 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 vorikonatsolihoiton aikana vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä (melko harvinainen), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (harvinainen), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) (harvinainen) ja *erythema multiforme* (harvinainen) (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalle ilmaantuu ihottumaa, häntä on seurattava tarkkaan, ja jos leesiot pahenevat, vorikonatsolihoito on lopetettava.

Valoherkkyysreaktioita, kuten pisamia, pigmenttiläiskiiä ja aktiivista keratoosia, on raportoitu, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäkestoista vorikonatsolihoitoa. Mekanismi ei ole selvillä (ks. kohta 4.4).

### *Maksan toimintakokeet*

Vorikonatsolin 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 toimintakoeepoikkeavuudet saattavat liittyä suurehkoihin plasmapitoisuuksiin ja/tai annoksiin. Suurin osa näistä poikkeavuuksista hävisi joko hoidon aikana annosta muuttamatta tai annoksen muuttamisen jälkeen, joskus vasta hoidon lopettamisen jälkeen.

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

### *Profylaksia*

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

### *Pediatriset potilaat*

Vorikonatsolin turvallisuutta on tutkittu 288 lapsipotilaalla, joista 169 oli 2–< 12-vuotiaita ja 119 oli 12–< 18-vuotiaita. Potilaat saivat vorikonatsolia profylaktisesti (n = 183) ja hoitokäytössä (n = 105) kliinisissä tutkimuksissa. 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 valoherkkyysreaktio (1), sydämen rytmihäiriö (1), haimatulehdus (1), veren bilirubiiniarvon suureneminen (1), maksaentsyymiarvojen suureneminen (1), ihottuma (1) ja papilledema (1). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen lapsipotilailla on ilmoitettu haimatulehduksia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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.

Vorikonatsolia on hemodialysoitu, jolloin puhdistuma on ollut 121 ml/min. Yliannostustapauksessa hemodialyysi voi edistää vorikonatsolin 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 P450-sytokromista riippuvan  $14\alpha$ -lanosterolidemetylaation esto.  $14\alpha$ -lanosterolidemetylaatio on ergosterolin biosynteesille välttämätön vaihe.  $14\alpha$ -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.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Kymmenessä hoitotutkimuksessa yksittäisten tutkittavien plasmapitoisuuksien keskiarvojen 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 vaikutus *in vitro* niitä sienipatogeeneja vastaan, jotka eivät ole kovin herkkiä olemassa oleville sienilääkkeille. Näitä ovat esim. *Scedosporium* tai *Fusarium*.

Kliininen tehokkuus (määriteltynä täydellisenä tai osittaisena vasteena) on osoitettu seuraavia patogeeneja vastaan: *Aspergillus* spp., myös *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., myös *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ja *C. tropicalis* 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 patogeenien osalta: *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. ja *Histoplasma capsulatum*. Useimpien kantojen kasvun estoon tarvittava vorikonatsolipitoisuus on ollut 0,05–2 mikrog/ml.

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

### Raja-arvot

Ennen hoitoa on otettava näytteet 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

Candida-lajit	MIC-raja-arvot (mg/l)	
	≤ H (herkkä)	> R (resistentti)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	riittämätön näyttö	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	riittämätön näyttö	
Muut <i>Candida</i> spp. <sup>4</sup>	riittämätön näyttö	

<sup>1</sup> Kannat, joiden MIC-arvot ovat herkän (H) raja-arvoa suuremmat, ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä

raportoitu. Kaikkien tällaisten isolaattien tunnistustestit ja antimikrobiaaliset herkkyysmääritykset on toistettava, ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti toimitetaan viitelaboratorioon.

<sup>2</sup> Kliinisissä tutkimuksissa vorikonatsolivaste *C. glabrata* -infektiopotilailla oli 21 % pienempi kuin *C. albicans*-, *C. parapsilosis*- ja *C. tropicalis* -infektioita sairastaneilla. *In vitro* -tulokset osoittivat *C. glabratan* hieman suurentuneen resistenssin vorikonatsolille.

<sup>3</sup> Kliinisissä tutkimuksissa vorikonatsolivaste *C. krusei* -infektioiden osalta oli samankaltainen kuin *C. albicans*-, *C. parapsilosis*- ja *C. tropicalis* -infektioissa. Koska EUCAST-analyysiin sisältyi vain 9 tapausta, näyttöä ei ole tällä hetkellä riittävästi, jotta *C. krusei* -lajille voitaisiin määritellä kliiniset raja-arvot.

<sup>4</sup> EUCAST ei ole määritellyt ei-lajikohtaisia raja-arvoja vorikonatsolille.

### Kliininen kokemus

Omnistuneeseen hoitotulokseen viitataan tässä kappaleessa joko täydellisellä tai osittaisella vasteella.

### Aspergillus-infektiot – tehokkuus huonon ennusteen aspergilloosipotilailla

Vorikonatsoli vaikuttaa fungisidisesti *Aspergillus* spp.:hen *in vitro*. Vorikonatsolin tehoa ja vaikutusta kuolleisuuteen akuutin, invasiivisen aspergilloosin hoidossa tavalliseen amfoterisiini B:hen verrattuna tutkittiin avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa 277:ää immuunipuutteista potilasta hoidettiin 12 viikon ajan. Vorikonatsoli annettiin laskimonsisäisenä kyllästysannoksena 6 mg/kg 12 tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan, jonka jälkeen ylläpitoannos oli 4 mg/kg 12 tunnin välein vähintään 7 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen oli mahdollista siirtyä suun kautta otettavaan hoitoon annoksella 200 mg 12 tunnin välein. Laskimonsisäisen vorikonatsolihoiton mediaanikesto oli 10 vuorokautta (vaihteluväli 2–85 vrk). Laskimonsisäisen vorikonatsolihoiton jälkeen suun kautta otetun vorikonatsolihoiton mediaanikesto oli 76 vuorokautta (vaihteluväli 2–232 vrk).

53 % 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 31 %:in vertailuvalmistetta saaneessa ryhmässä. 84 päivän eloonjäämistodennäköisyys oli vorikonatsolin suhteen tilastollisesti merkittävästi suurempi kuin vertailuaineen. Kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä etu todettiin vorikonatsolin hyväksi sekä ajassa, jonka kuluessa tilanne johti kuolemaan että ajassa, jonka kuluessa tilanne johti hoidon keskeytykseen haittavaikutusten vuoksi.

Tutkimus vahvisti tulokset aiemmasta, prospektiivisesti suunnitellusta tutkimuksesta, jossa saatiin hyvä hoitotulos potilailla, joilla oli huono ennuste mm. käännteishyljintäsairauden 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 potilasta (yli 12-vuotiaita), joilla oli todettu kandidemia mutta ei neutropeniaa. Näistä potilaista 248:aa hoidettiin vorikonatsolilla. Yhdeksällä vorikonatsolilla hoidetulla tutkimushenkilöllä ja viidellä amfoterisiini B:lla ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetulla tutkimushenkilöllä oli lisäksi mykologisesti vahvistettu syvä kudosisinfektio. Tutkimuksesta poissuljettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavat. Hoidon mediaanikesto oli molemmissa hoitoryhmissä 15 vuorokautta. Primaarisessa analyysissä tuloksellinen hoitovaste määriteltiin infektion kaikkien kliinisten merkkien ja oireiden häviämiseksi/lievittymiseksi ja *Candidan* häviämiseksi verestä ja infektoituneista syvistä kudoksista 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Hoitovastetta arvioi tutkimuslääkevalmisteele 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:lla ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetuista potilaista. Seuraavassa taulukossa on esitetty tutkijan arvioinnit hoidon tulokellisuudesta eri arviointiajankohtina.

Arviointiajankohta	Vorikonatsoli (n = 248)	Amfoterisiini B → flukonatsoli (n = 122)
Hoidon päätyttyä	178 (72 %)	88 (72 %)
2 vk hoidon päättymisestä	125 (50 %)	62 (51 %)
6 vk hoidon päättymisestä	104 (42 %)	55 (45 %)
12 vk hoidon päättymisestä	104 (42 %)	51 (42 %)

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

Tutkimukseen osallistui 55 potilasta, joilla oli vakava, refraktorinen, systeeminen *Candida*-infektio (kandidemia, disseminoituneet ja muut invasiiviset kandidiaasit mukaan lukien), ja joille ensisijainen antifungaalinen hoito, erityisesti flukonatsolilla, oli osoittautunut tehottomaksi. Onnistuneen hoitotuloksen saavutti 24 potilasta (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) -infektioista. Vähäiset herkkyystutkimustulokset tukevat kliinistä tehoa koskevia tutkimustuloksia.

#### *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 yhdellä kolmesta potilaasta todettiin hyvä vaste useamman organismin, mukaan lukien *Scedosporium* spp., aiheuttamiin infektioihin.

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

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

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

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

vorikonatsolia ja 241 itrakonatsolia. Tutkimuslääkeprofylaksian mediaaniaika oli MITT-ryhmässä 96 vuorokautta vorikonatsonin osalta ja 68 vuorokautta itrakonatsolin osalta.

Onnistumisprosentit ja muut sekundaariset päätepiestet on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tutkimuksen päätepiestet	Vorikonatsoli n = 224	Itrakonatsoli n = 241	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli	p-arvo
Onnistuminen päivänä 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %) **	0,0002 **
Onnistuminen päivänä 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %) **	0,0006 **
Lopetti vähintään 100 päivän profylaksian jälkeen	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Elossa päivänä 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Potilaalle kehittyi osoitettu tai todennäköinen IFI päivään 180 mennessä	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Potilaalle kehittyi osoitettu tai todennäköinen IFI päivään 100 mennessä	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Potilaalle kehittyi osoitettu tai todennäköinen IFI tutkimuslääkityksen aikana	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

\* Tutkimuksen ensisijainen päätepieste

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

Läpimurto-IFI-taso päivään 180 mennessä ja tutkimuksen ensisijainen päätepieste, joka on onnistuminen päivänä 180 potilaille, joilla on AML ja myeloablatiivinen hoito-ohjelma, on esitetty seuraavassa taulukossa:

#### AML

Tutkimuksen päätepiestet	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 päätepieste

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

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

#### Myeloablatiiviset hoito-ohjelmat

Tutkimuksen päätepiestet	Vorikonatsoli (n = 125)	Itrakonatsoli (n = 143)	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – päivänä 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 päätepieste

\*\* Yhdenvertaisuus on osoitettu käyttäen 5 %:n marginaalia

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

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

Vorikonatsolia tutkittiin sekundaarisena profylaksina avoimessa ei-vertailevassa

monikeskustutkimuksessa aikuisilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla,

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

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

#### Hoidon kesto

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

#### Pediatriiset potilaat

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

#### QTc-aikaa koskevat kliiniset tutkimukset

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa vaihtovuoroisessa terveille vapaaehtoisille tehdyssä kerta-annostutkimuksessa arvioitiin kolmen suun kautta annetun vorikonatsoliannoksen ja ketokonatsolin vaikutusta QTc-aikaan. QTc:n keskimääräinen piteneminen lähtötasosta lumeeseen verrattuna oli 800 mg:n vorikonatsoliannoksen jälkeen 5,1 ms, 1 200 mg:n vorikonatsoliannoksen jälkeen 4,8 ms ja 1 600 mg:n vorikonatsoliannosten jälkeen 8,2 ms ja 800 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen 7,0 ms. 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 selvitetty terveillä henkilöillä, erityisryhmillä ja potilailla. Annettaessa vorikonatsolia suun kautta 200 mg tai 300 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan potilaille, joilla on aspergilloosin riski (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 tutkittavilla 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 ( $AUC_{0-24}$ ) 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 24 tunnin kuluessa annosta. Ilman kyllästysannosta kumuloitumista tapahtuu jatkuvan annon yhteydessä annettaessa valmistetta kahdesti vuorokaudessa, ja vakaan tilan vorikonatsolipitoisuus saavutetaan suurimmalla osalla viimeistään kuudentena päivänä.

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Vorikonatsolin vakaan tilan jakautumistilavuus on arviolta 4,6 l/kg, mikä viittaa sen jakautuvan laajalti kudoksiin. Plasmaproteiineihin sitoutumisen arvioidaan olevan 58 %. Kaikilta 8 potilaalta, jotka olivat saaneet erityisluvulla 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 tutkittavilla 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 laskimonsisäisen annon jälkeen ja 83 % toistuvan suun kautta annon jälkeen. Suurin osa (> 94 %) kokonaisradioaktiivisuudesta poistuu 96 tunnin kuluessa annosta sekä suun kautta että laskimoon tapahtuvan annon jälkeen.

Vorikonatsolin terminaalinen puoliintumisaika on sidoksissa annokseen 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 annostusta 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 annostusta säädetty iän perusteella. Plasman pitoisuuksien todettiin olevan suhteessa ikään. Vorikonatsolin turvallisuusprofiili nuorilla ja iäkkäillä potilailla oli samanlainen eikä iäkkäiden potilaiden annostusta niin ollen tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

### Pediatriset potilaat

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

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 pieni lapsipotilailla, joilla on imeytymishäiriö ja ikäisekseen erittäin pieni ruumiinpaino.

Tällöin suositellaan vorikonatsolin antoa laskimoon.

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

Toistuvaa suun kautta antoa koskevassa tutkimuksessa  $AUC_{\tau}$  oli samanlainen tutkittavilla, joilla oli kohtalainen maksakirroosi (Child–Pugh B), kun vorikonatsolia annettiin ylläpitoannoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa, kuin tutkittavilla, 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**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten perusteella maksa on vorikonatsolin kohde-elin. Kuten muillakin sienilääkkeillä, maksatoksisuutta ilmeni, kun plasmapitoisuudet olivat samansuuruisia kuin ihmisillä hoitoannoksia käytettäessä saavutettavat pitoisuudet. Rotilla, hiirillä ja koirilla vorikonatsoli aiheutti myös lisämunuaisissa vähäisiä muutoksia. Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta 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 ihmisille käytetyillä hoitoannoksilla, vorikonatsoli pitkitti tiineyttä ja synnytystä ja aiheutti dystokiaa ja siitä johtuvia emokuolemia sekä heikensi poikasten perinataalista eloonjäämistä. Synnytykseen vaikuttavat tekijät välittyvät luultavasti lajispesifisten mekanismien, kuten estradiolipitoisuuden pienenemisen kautta, ja ovat yhdenmukaisia muilla atsoliantimykooteilla havaittujen vaikutusten kanssa. Vorikonatsolin anto ei heikentänyt uros- tai naarasrottien hedelmällisyyttä ihmisille käytettäviä hoitoannoksia vastaavilla altistustasoilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti  
Tärkkelys, esigelatinoitu (maissitärkkelys)  
Kroskarmellosoinatrium  
Povidoni K30  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

HPMC/Hypromelloosi (3cP, 15cP ja 50 cP) (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Laktoosimonohydraatti

Makrogoli 4000/PEG (E1521)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

30 kuukautta.

Tablettipurkit:

Käytettävä 30 päivän kuluessa avaamisesta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pahvikotelo, jossa on PVC(läpinäkyvä)/alumiini-läpipainopakkausiin pakattuna 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Pahvikoteloon pakattu valkoinen läpinäkymätön HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenikierrekorkki (PP) ja sinetöity kansi ja joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mg: 32152

200 mg: 32153

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.12.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.2.2019