

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Sandoz 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Voriconazole Sandoz 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Voriconazole Sandoz 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Jokainen tabletti sisältää 50 mg vorikonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen tabletti sisältää 64,262 mg laktoosimonohydraattia.

Voriconazole Sandoz 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Yksi tabletti sisältää 200 mg vorikonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

yksi tabletti sisältää 257,050 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Voriconazole Sandoz 50 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kohomerkintä ”50” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

Pituus: 7,1 ± 0,3 mm

Paksuus 3,50 mm ± 0,30 mm

Voriconazole Sandoz 200 mg:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kohomerkintä ”200” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

Pituus: 15,9 ± 0,3 mm

Paksuus 6,20 mm ± 0,30 mm

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

Voriconazole Sandozia tulisi annostella pääasiallisesti potilaille, joilla on progressiivisia, mahdollisesti henkeä uhkaavia infektioita.

Invasiivisten sieni-infektioiden profylaksi suuren riskin potilailla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen saannin yhteydessä.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

Voriconazole Sandozia on saatavana 50 mg ja 200 mg kalvopäällysteisinä tabletteina. Vorikonatsolista on saatavana myös 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten ja 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten, mutta niillä on eri kaupanimi.

### Hoito

#### *Aikuiset*

Hoito on aloitettava noudattaen joko laskimoon tai suun kautta annettavalle Voriconazole Sandozille määriteltyä kyllästysannostusta, jotta 1. päivänä päästäisiin vakaata tilaa lähellä oleviin plasmapitoisuuksiin. Suuren oraalisuuden hyötyosuuden perusteella (96 %, ks. kohta 5.2) intravenoosista antotavasta voidaan siirtyä suun kautta antoon tai päinvastoin, mikäli se on kliinisesti aiheellista.

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 on oltava niin lyhyt kuin mahdollista potilaan kliinisen ja mykologisen vasteen mukaan. Jos pitkäaikainen vorikonatsolihoito kestää yli 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapaino 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 suun kautta annettava annos voidaan nostaa 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

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

Profylaktinen käyttö, ks. jäljempänä.

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

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

Suosittelut annostus on seuraava:

	<b>Laskimoon</b>	<b>Suun kautta</b>
<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-vuotiaista) ja 26 nuorta (12 – < 17-vuotiaista), 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 vorikonatsoli annettiin jauheena oraalisuspensiota varten. Bioekvivalenssia jauheen oraalisuspensiota varten ja tablettien välillä ei ole tutkittu lapsipotilailla. Koska lapsilla lääkkeen oletettu kauttakulku-aika maha-suolikanavassa on rajoittunut, 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 nuoret (12–14-vuotiaat, jotka painavat < 50 kg)*

Jos potilaan hoitovaste ei ole riittävä, annosta voidaan lisätä vaiheittain 1 mg/kg kerrallaan (tai 50 mg kerrallaan, jos alussa käytettiin enimmäisannosta 350 mg suun kautta). Jos potilas ei siedä hoitoa, vähennä annosta vaiheittain 1 mg/kg kerrallaan (tai 50 mg kerrallaan, jos alussa käytettiin enimmäisannosta 350 mg suun kautta).

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

#### Profylaksi aikuisilla ja lapsilla

Profylaksi on aloitettava siirtopäivänä, ja sitä voidaan jatkaa enintään 100 päivää.

Profylaksin on oltava mahdollisimman lyhyt neutropeniaan tai immunosuppressioon perustuvasta invasiivisen sieni-infektion riskistä riippuen. Sitä saa jatkaa enintään 180 päivää siirron jälkeen, mikäli immunosuppressio jatkuu tai ilmenee käänteisshyljintää (ks. kohta 5.1).

#### *Annostus*

Suosittelut hoito-ohjelma profylaksiin on sama kuin hoidossa vastaaville ikäryhmille.

Ks. edellä olevat hoitotaulukot.

#### *Profylaksin kesto*

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

Jos vorikonatsolin profylaktinen käyttö kestää kauemmin kuin 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapaino on arvioitava huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Seuraavat ohjeet koskevat sekä hoitoa että profylaksia:

##### *Annoksen muuttaminen*

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

##### *Annostuksen muuttaminen muiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä*

Fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin suun kautta annettavaa ylläpitoannosta suurennetaan 200 mg:sta 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 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 tämän yhdistelmän käyttö on kuitenkin pakottavista syistä tarpeen, vorikonatsolin suun kautta annettavaa ylläpitoannosta voidaan suurentaa 200 mg:sta 350 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 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). Vorikonatsolihoiton lopettamisen jälkeen efavirentsiannostus palautetaan alkuperäiselle tasolle (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### *Iäkkäät*

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

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta suun kautta otetun vorikonatsolin farmakokinetiikkaan. Tästä syystä suun kautta otettavaa annosta ei tarvitse muuttaa lievässä, keskivaikeassa eikä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 5.2).

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

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

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

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

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

Vorikonatsoliin on liittynyt maksan toimintakoearvojen kohoamista ja kliinisiä maksavaurion merkkejä, kuten ikterusta. Vorikonatsolia saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vain, jos hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski. Potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava huolellisesti lääkkeen aiheuttaman toksisuuden varalta (ks. kohta 4.8).

#### *Pediatriset potilaat*

Voriconazole Sandozin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Antotapa

Voriconazole Sandoz kalvopäällysteiset tabletit otetaan vähintään tuntia ennen ateriaa 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 kohonneet pitoisuudet plasmassa voivat aiheuttaa QTc-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (ks. kohta 4.5).

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

Tavanomaisen vorikonatsoliannoksen samanaikainen anto kerran vuorokaudessa annettavan 400 mg efavirensiannoksen tai tätä suuremman annoksen 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 suurten ritonaviiriannosten (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, koska tällä annostuksella ritonaviiri pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia merkittävästi terveillä tutkimushenkilöillä (ks. kohta 4.5; pienet annokset, ks. kohta 4.4).

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

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

Samanaikainen anto mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.5).

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

##### Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Voriconazole Sandozia potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille atsoleille (ks. myös kohta 4.8).

##### Sydän- ja verisuonivaikutukset

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

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

##### Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu melko harvoin vakavia maksareaktioita vorikonatsolihoitoa aikana (mukaan lukien kliininen maksatulehdus, kolestaasi ja fulminantti maksan vajaatoiminta, myös kuolemaan johtava). Maksareaktioita on havaittu esiintyvän ensisijaisesti potilailla, joilla on jokin muu vakava perussairaus (lähinnä hematologinen maligniteetti). Ohimeneviä maksareaktioita, kuten

maksatulehduksia ja ikterusta, on esiintynyt potilailla, joilla ei ole muita tunnistettavia riskitekijöitä. Maksan toimintahäiriöt ovat yleensä korjaantuneet, kun hoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

#### Maksan toiminnan seuraaminen

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

Jos maksan toimintakoearvot kohoavat huomattavasti, Voriconazole Sandoz -hoito on keskeytettävä, ellei lääketieteellinen arviointi potilaalle hoidosta koituvista hyödyistä ja riskeistä anna aihetta käytön jatkamiseen.

Sekä lapsi- että aikuispotilaiden maksan toimintaa tulee seurata.

#### Vakavat ihohaittavaikutukset

- Fototoksisuus

Lisäksi Voriconazole Sandoziin on liittynyt fototoksisuutta, kuten pisamia, pigmenttiläiskä ja aktiivista keratoosia, ja pseudoporfyriaa.

On suositeltavaa, että kaikki potilaat, mukaan lukien lapset, välttävät altistumista suoralle auringonvalolle Voriconazole Sandoz -hoidon aikana, ja että he käyttävät suojaavaa vaatekangasta sekä aurinkovoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

- Ihon levyepiteelikarsinooma

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu potilailla, joista osalla on raportoitu aiempia fototoksisuusreaktioita. Jos potilas saa fototoksisen reaktion, on pyydettävä monitieteellinen konsultaatio ja potilas on lähetettävä ihotautilin erikoislääkärille. Voriconazole Sandoz -hoidon keskeyttämistä ja muiden antimykoottivaihtoehtojen käyttöä on harkittava. Premalignien leesioiden varhaisen havaitsemisen ja hoidon vuoksi dermatologinen arviointi on suoritettava järjestelmällisesti ja säännöllisesti aina kun Voriconazole Sandoz -hoitoa jatketaan fototoksisuuteen liittyvistä muutoksista huolimatta. Voriconazole Sandoz -hoito on lopetettava, jos havaitaan premaligneja ihomuutoksia tai levyepiteelikarsinoomaa.

- Hilseilevät ihoreaktiot

Vorikonatsolin käytössä on raportoitu vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia reaktioita, 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) pitkäaikaisaltistus (hoidossa tai profylaksissa) edellyttää hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia, ja lääkärin on siksi harkittava tarvetta rajoittaa altistumista Voriconazole Sandozille (ks. kohta 4.2 ja 5.1).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu pitkäaikaisen vorikonatsolihoitoon yhteydessä.

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

#### Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset

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

### Munuaishaittavaikutukset

Voriconazole Sandoz -hoitoa saavilla 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 kreatiniinia.

### Haiman toiminnan seuraaminen

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

### Pediatriset potilaat

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

- Vakavat ihohaittavaikutukset (mm. ihon levyepiteelikarsinooma)  
Fototoksisten reaktioiden frekvenssi on korkeampi lapsipotilailla. Koska kehitystä kohti ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu, tiukat toimenpiteet valolta suojaamiseksi ovat perusteltuja tässä potilasryhmässä. Lapsilla, jotka saavat valon aiheuttamia vaurioita kuten pigmenttiläiskiä tai pisamia, auringon välttämistä ja dermatologista seuranta suositellaan myös hoidon lopettamisen jälkeen.

### Profylaksia

Hoitoon liittyvien haittatapahtumien yhteydessä (maksatoksisuus, vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien fototoksisuus ja ihon levyepiteelikarsinooma, vaikeat tai pitkittyneet näköhäiriöt ja periostiitti), vorikonatsolihoitoon lopettamista ja muiden antimykoottivaihtoehtojen käyttöä on harkittava.

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

Fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan, kun fenytoiinia annetaan yhtä aikaa vorikonatsolin kanssa. Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät hoidon 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 uveitti) 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 potilaan hyöty-riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### Everolimuusi (CYP3A4-substraatti, P-glykoproteiinin substraatti)

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

#### Metadoni (CYP3A4-substraatti)

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

#### Lyhytvaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatit)

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

#### Pitkävaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatit)

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

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

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

Voriconazole Sandoz -tabletit sisältävät laktoosia, eikä niitä tule antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö.

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

Vorikonatsoli metaboloituu sytokromi-P450-isoentsyymien CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A4 vaikutuksesta ja estää niiden toimintaa. 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, lääkeyhteisvaikutuksia koskevat tutkimukset on tehty terveillä aikuisilla miespuolisilla koehenkilöillä vakaaseen tilaan saakka toistuvaa suun kautta annettua vorikonatsoliannostusta 200 mg kahdesti vuorokaudessa käyttäen. Tulokset pätevät muihin potilasryhmiin ja antoreitteihin.

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 (tietyt antihistamiinit, kinidiini, sisapridi, pimotsidi) pitoisuuksia plasmassa (ks. seuraava teksti ja kohta 4.3).

#### Taulukko yhteisvaikutuksista



Vorikonatsolin ja muiden lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset on lueteltu jäljempänä olevassa taulukossa. 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 (\*) tarkoittaa kaksisuuntaista yhteisvaikutusta.  $AUC_{\tau}$  tarkoittaa pitoisuus-aikakäyrän alla olevaa pinta-alaa annostusvälillä,  $AUC_{\tau}$  käyrän alla olevaa pinta-alaa nollapisteestä havaittavaan mittaustulokseen ja  $AUC_{0-\infty}$  käyrän alla oleva pinta-alaa nollapisteestä äärettömyyteen.

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

<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)
Efavirentsi (ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä) <i>[CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti]</i>		
Efavirentsi (400 mg kerran vuorokaudessa) annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin (200 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa*	Efavirentsi $C_{\max}$ $\uparrow$ 38 % Efavirentsi $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 44 % Vorikonatsoli $C_{\max}$ $\downarrow$ 61 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 77 %  Verrattuna efavirentsiin 600 mg kerran vuorokaudessa Efavirentsi $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ Efavirentsi $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 17 %	Tavanomaisten vorikonatsoliannosten ja kerran vuorokaudessa annettavien 400 mg:n tai suurempien efavirentsiannosten samanaikainen käyttö on <b>vasta-aiheista</b> (ks. kohta 4.3).
Efavirentsi (300 mg kerran vuorokaudessa) annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa*	Verrattuna vorikonatsoliin (200 mg kahdesti vuorokaudessa) Vorikonatsoli $C_{\max}$ $\uparrow$ 23 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 7 %	Vorikonatsolia voi antaa samanaikaisesti efavirentsin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannos suurennetaan 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja efavirentsiannosta pienennetään 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirentsiannos on palautettava alkuperäiselle tasolle (ks. kohta 4.2 ja 4.4).
Torajyväalkaloidit (esim.	Vaikka asiaa ei ole tutkittu,	<b>Vasta-aiheisia</b> (ks. kohta 4.3)

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa koskevat</b> <b>suositukset</b>
ergotamiini ja dihydroergotamiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa torajyväalkaloidien pitoisuutta plasmassa ja voi johtaa ergotismiin.	
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 <sub>max</sub> ↓ 69 % Vorikonatsoli AUC <sub>τ</sub> ↓ 78 %  Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C <sub>max</sub> ↓ 4 % Vorikonatsoli AUC <sub>τ</sub> ↓ 32 %  Rifabutiini C <sub>max</sub> ↑ 195 % Rifabutiini AUC <sub>τ</sub> ↑ 331 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C <sub>max</sub> ↑ 104 % Vorikonatsoli AUC <sub>τ</sub> ↑ 87 %	Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei saatava hyöty ylitä riskiä. Vorikonatsolin laskimoon annettavaa ylläpitoannosta voidaan suurentaa määrään 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai suun kautta annettavaa ylläpitoannosta 200 mg:sta 350 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 4.2). Täydellisen veren kuvan ja rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten (esim. uveitti) huolellista seuranta suositellaan annettaessa rifabutiinia samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa.
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) <i>[voimakas CYP450-induktori]</i>	Vorikonatsoli C <sub>max</sub> ↓ 93 % Vorikonatsoli AUC <sub>τ</sub> ↓ 96 %	<b>Vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3)
Ritonaviiri (proteasiinestäjä) <i>[voimakas CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti]</i>  Suuri annos (400 mg kahdesti vuorokaudessa)  Pieni annos (100 mg kahdesti vuorokaudessa)*	Ritonaviiri C <sub>max</sub> ja AUC <sub>τ</sub> ↔ Vorikonatsoli C <sub>max</sub> ↓ 66 % Vorikonatsoli AUC <sub>τ</sub> ↓ 82 %  Ritonaviiri C <sub>max</sub> ↓ 25 % Ritonaviiri AUC <sub>τ</sub> ↓ 13 % Vorikonatsoli C <sub>max</sub> ↓ 24 % Vorikonatsoli AUC <sub>τ</sub> ↓ 39 %	Vorikonatsolin ja suurten ritonaviiriannosten (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto on <b>vasta-aiheista</b> (ks. kohta 4.3).  Vorikonatsolin ja pienten ritonaviiriannosten (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaista antoa on vältettävä, ellei potilaan hyöty-riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.
Mäkikuisma <i>[CYP450-induktori, P-glykoproteiinin induktori]</i> 300 mg kolmesti vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa vorikonatsoli AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59 %	<b>Vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3)

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa koskevat</b> <b>suositukset</b>
vorikonatsolin 400 mg:n kerta-annoksen kanssa)		
Everolimuusi <i>[CYP3A4-substraatti, P-glykoproteiinin substraatti]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkitsevästi everolimuusin pitoisuutta plasmassa.	Vorikonatsolin ja everolimuusin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa everolimuusin pitoisuutta merkitsevästi (ks. kohta 4.4).
Flukonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa) <i>[CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä]</i>	Vorikonatsoli $C_{max}$ ↑ 57 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↑ 79 % Flukonatsoli $C_{max}$ ei määritetty Flukonatsoli $AUC_{\tau}$ ei määritetty	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.
Fenytoiini <i>[CYP2C9-substraatti ja voimakas CYP450-induktori]</i>  300 mg kerran vuorokaudessa  300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*	Vorikonatsoli $C_{max}$ ↓ 49 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↓ 69 %  Fenytoiini $C_{max}$ ↑ 67 % Fenytoiini $AUC_{\tau}$ ↑ 81 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli $C_{max}$ ↑ 34 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↑ 39 %	Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät hoidon hyödyt ole haittoja suurempia. Plasman fenytoiinipitoisuuden huolellista seuranta suositellaan.  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).
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 seuranta suositellaan, ja antikoagulanttien annosta on muutettava näiden tulosten mukaisesti.
Bentsodiatsepiinit (esim. midatsolaami, triatsolaami,	Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli	Bentsodiatsepiiniannoksen pienentämistä on harkittava.

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
alpratsolaami) [CYP3A4-substraatteja]	todennäköisesti suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa ja johtaa sedatiivisen vaikutuksen pidentymiseen.	
<p>Immuunivastetta vähentävät lääkkeet [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Sirolimuusi (2 mg:n kerta- annos)</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>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>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 opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta saattaa olla tarpeen.</p>

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa koskevat</b> <b>suositukset</b>
Metadoni (32–100 mg kerran vuorokaudessa) <i>[CYP3A4-substraatti]</i>	R-metadoni (aktiivinen) $C_{max}$ ↑ 31 % R-metadoni (aktiivinen) $AUC_{\tau}$ ↑ 47 % S-metadoni $C_{max}$ ↑ 65 % S-metadoni $AUC_{\tau}$ ↑ 103 %	Potilaan tiivistä seurantaa metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-ajan pitenemisen, varalta suositellaan. Metadoniannosta on ehkä pienennettävä.
Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID:t) <i>[CYP2C9-substraatteja]</i>		
Ibuprofeeni (400 mg:n kerta-annos)	S-ibuprofeeni $C_{max}$ ↑ 20 % S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %	Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä suositellaan tiivistä seurantaa haittavaikutusten ja toksisuuden suhteen. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden annostusta voi olla tarpeen pienentää.
Diklofenaakki (50 mg:n kerta-annos)	Diklofenaakki $C_{max}$ ↑ 114 % Diklofenaakki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	
Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa)* <i>[CYP2C19-estäjä, CYP2C19- ja CYP3A4-substraatti]</i>	Omepratsoli $C_{max}$ ↑ 116 % Omepratsoli $AUC_{\tau}$ ↑ 280 % Vorikonatsoli $C_{max}$ ↑ 15 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↑ 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:n omepratsoliannoksia, omepratsoliannoksen puolittamista suositellaan.
Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet* <i>[CYP3A4-substraatti, CYP2C19-estäjä]</i>	Etinyyliestradioli $C_{max}$ ↑ 36 % Etinyyliestradioli $AUC_{\tau}$ ↑ 61 % Noretisteroni $C_{max}$ ↑ 15 % Noretisteroni $AUC_{\tau}$ ↑ 53 % Vorikonatsoli $C_{max}$ ↑ 14 % Vorikonatsoli $AUC_{\tau}$ ↑ 46 %	Suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia suositellaan seurattavan vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten lisäksi..
Noretisteroni/etinyyliestradioli (1 mg/0,035 mg kerran vuorokaudessa)		
Lyhytvaikutteiset opiaatit <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>		
Alfentaniili (20 mikrog/kg kerta-annos samanaikaisesti naloksonin kanssa)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-kertainen	Alfentaniilin, fentanyylin sekä 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.
Fentanyyli (5 mikrog/kg kerta-annos)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Fentanyyli $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-kertainen	
Statiinit (esim. lovastatiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli	Statiiniannoksen pienentämistä on harkittava.

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa koskevat</b> <b>suositukset</b>
	todennäköisesti suurentaa CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien statiinien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa rabdomyolyysiin.	
Sulfonyyliureat (esim. tolbutamidi, glipitsidi ja glyburidi) <i>[CYP2C9-substraatteja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa sulfonyyliureoiden pitoisuuksia plasmassa ja voi aiheuttaa hypoglykemiaa.	Veren glukoosipitoisuuden tarkkaa seurantaa suositellaan. Sulfonyyliureoiden annoksen pienentämistä on harkittava.
Vinka-alkaloidit (esim. vinkristiini ja vinblastiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa ja voi aiheuttaa neurotoksisuutta.	Vinka-alkaloidien annoksen pienentämistä on harkittava.
Muut HIV-proteasainestäjät (esim. sakinaviiri, amprenaviiri ja nelfinaviiri)* <i>[CYP3A4-substraatteja ja -estäjiä]</i>	Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset ovat osoittaneet, että vorikonatsoli voi estää HIV-proteasainestäjien metaboliaa ja HIV-proteasainestäjät voivat myös estää vorikonatsolin metaboliaa.	Potilasta on seurattava tarkasti minkä tahansa ilmenevän lääketoksisuuden ja/tai tehon menetyksen varalta, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Muut ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI) (esim. delavirdiini, nevirapiini)* <i>[CYP3A4-substraatteja, -estäjiä tai CYP450-induktoreja]</i>	Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset ovat osoittaneet, 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>	Vorikonatsoli $C_{max}$ ja $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonatsoli $C_{max}$ ja $AUC_{\tau}$ ↔	Ei annoksen muuttamista
Atsitromysiini (500 mg kerran vuorokaudessa)	Vorikonatsolin vaikutusta erytromysiiniin tai atsitromysiiniin ei tunneta.	

<b>Lääke</b> <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	<b>Yhteisvaikutus</b> <b>Geometrisen keskiarvon</b> <b>muutokset (%)</b>	<b>Samanaikaista antoa koskevat</b> <b>suositukset</b>
Mykofenolihappo (1 g:n kerta-annos) <i>[UDP-glukuronyylitransferaasin substraatti]</i>	Mykofenolihappo $C_{max} \leftrightarrow$ Mykofenolihappo $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Ei annoksen muuttamista
Prednisoloni (60 mg:n kerta-annos) <i>[CYP3A4-substraatti]</i>	Prednisoloni $C_{max} \uparrow 11 \%$ Prednisoloni $AUC_{0-\infty} \uparrow 34 \%$	Ei annoksen muuttamista
Ranitidiini (150 mg kahdesti vuorokaudessa) <i>[suurentaa mahalaukun pH:ta]</i>	Vorikonatsoli $C_{max}$ ja $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Ei annoksen muuttamista

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Voriconazole Sandozin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavana riittävästi tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymiseen liittyvää toksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmiseen mahdollisesti kohdistuvia haittoja ei tunneta.

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

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

##### Imetys

Vorikonatsolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Imetys on lopetettava, kun Voriconazole Sandoz -hoito aloitetaan.

##### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Voriconazole Sandozilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Se saattaa aiheuttaa ohimeneviä ja korjaantuvia näköhäiriöitä, kuten näön sumenemista, 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 turvallisuusprofiilista

Vorikonatsolin turvallisuusprofiili aikuisilla perustuu integroituun turvallisuustietokantaan, joka kattaa yli 2 000 henkilöä (mukaan lukien hoitotutkimuksissa 1 603 aikuispotilasta) ja lisäksi 270 aikuista profylaksitutkimuksissa. 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, poikkeavat maksan toimintakoearvot, hengitysvaikeus ja vatsakipu.

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

#### Haittavaikutukset taulukkomuodossa

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

Esiintymistiheydet on ilmoitettu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Vorikonatsolia saaneilla koehenkilöillä ilmoitetut haittavaikutukset:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Infektiot</b>	
Yleinen	Siniitti
Melko harvinainen	Pseudomembranoottinen koliitti
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
Tuntematon	Levyepiteelikarsinooma*
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleinen	Agranulosytoosi <sup>1</sup> , pansytopenia, trombositopenia <sup>2</sup> , leukopenia, anemia
Melko harvinainen	Luuytimen vajaatoiminta, lymfadenopatia, eosinofilia
Harvinainen	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC)
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen	Yliherkkyys
Harvinainen	Anafylaksia muistuttava reaktio
<b>Umpieritys</b>	
Melko harvinainen	Lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta
Harvinainen	Kilpirauhasen liikatoiminta
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleinen	Aäreisturvotus
Yleinen	Hypoglykemia, hypokalemia, hyponatremia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Masennus, aistiharhat, ahdistuneisuus, unettomuus, agitaatio, sekavuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Kouristukset, vapina, tuntoharhat, lisääntynyt lihask jänteys <sup>3</sup> , uneliaisuus, pyörtäminen, huimaus
Melko harvinainen	Aivoedeema, enkefalopatia <sup>4</sup> , ekstrapyramidaalihäiriö <sup>5</sup> , perifeerinen neuropatia,



	ataksia, hypestesia, dysgeusia
Harvinainen	Hepaattinen enkefalopatia, Guillain-Barren oireyhtymä, nystagmus
<b>Silmät</b>	
Hyvin yleinen	Näön heikkeneminen <sup>6</sup>
Yleinen	Verkkokalvoverenvuoto
Melko harvinainen	Okulogyyrinen kriisi, näköhermon häiriö <sup>7</sup> , papilledeema <sup>8</sup> , kovakalvontulehdus, luomitulehdus, kaksoiskuvat
Harvinainen	Näköhermon surkastuminen, sarveiskalvon samentuminen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen	Kuulon äkillinen heikkeneminen, kierto huimaus, korvien soiminen
<b>Sydän</b>	
Yleinen	Supraventrikulaariset rytmihäiriöt, takykardia, bradykardia
Melko harvinainen	Kammiovärinä, kammiolisälyönnit, supraventrikulaarinen takykardia, kammiotakykardia, pidentynyt QT-aika EKG:ssä
Harvinainen	Kääntyvien kärkien kammiotakykardia, täydellinen eteis-kammiokatkos, haarakatkos, nodaalirytmii
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Alhainen verenpaine, laskimotulehdus
Melko harvinainen	Tromboflebiitti, lymfangiitti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleinen	Hengitysvajaus <sup>9</sup>
Yleinen	Äkillinen hengitysvajausoireyhtymä (ARDS), keuhkoedeema
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Yleinen	Ruoansulatushäiriöt, ummetus, huulitulehdus, gingiviitti
Melko harvinainen	Haimatulehdus, pohjukaissuolitulehdus, kielitulehdus, kielen turvotus, gastroenteriitti, vatsakalvotulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>	
Hyvin yleinen	Poikkeava maksan toimintakoearvo
Yleinen	Ikterus, kolestaattinen ikterus, maksatulehdus <sup>10</sup>
Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta, hepatomegalia, sappirakkotulehdus, sappikivitauti
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin yleinen	Ihottuma
Yleinen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, makulopapulaarinen ihottuma, kutina, hiustenlähtö, eryteema
Melko harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, nokkosihottuma,

	allerginen dermatiitti, fototoksinen reaktio, makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, purppura, ekseema
Harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), angioedeema, psoriaasi, aktiivinen keratoosi*, pseudoporfyria, toistopunoittuma
Tuntematon	Kutaaninen lupus erythematosus*, pisamat*, pigmenttiläiskät*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen	Selkäkipu
Melko harvinainen	Niveltulehdus
Tuntematon	Luukalvon tulehdus*
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleinen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria
Melko harvinainen	Munuaistiehyiden kuolio, proteinuria, munuaistulehdus
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen	Kuume
Yleinen	Rintakipu, kasvojen turvotus <sup>11</sup> , voimattomuus, vilunväristykset
Melko harvinainen	Influenssan kaltaiset oireet, infuusiokohdan reaktio
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen	Suurentunut veren kreatiniiniarvo
Melko harvinainen	Suurentunut veren urea-arvo, suurentunut veren kolesteroliarvo

\*Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

1 Sisältää kuumeisen neutropenian ja neutropenian.

2 Sisältää immunologisen trombosytopenisen purppuran.

3 Sisältää niskan jäykkyyden ja tetanian.

4 Sisältää hypoksis-iskeemisen enkefalopatian ja metabolisen enkefalopatian.

5 Sisältää akatisian ja parkinsonismin.

6 Ks. kappale ”Näön heikkeneminen” kohdassa 4.8.

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

8 Ks. kohta 4.4.

9 Sisältää hengenahdistuksen ja rasisushengenahdistuksen.

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

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

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Näön heikkeneminen*

Vorikonatsolihoitoon liittyvä näön heikkeneminen (mukaan lukien näön sumeneminen, valonarkuus, kloropsia, kromatopsia, värisokeus, syanopsia, silmän häiriö, valorenkaiden näkeminen, hämäräsokeus, oskillopsia, fopsia, välkepalvi, 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.

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

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

#### *Ihoreaktiot*

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

Jos potilaalle tulee ihottumaa, häntä on seurattava tarkkaan, ja jos leesiot pahenevat, Voriconazole Sandoz -hoito on lopetettava. Valoherkkyysreaktioita, kuten pisamia, pigmenttiläiskää ja aktiivista keratoosia on raportoitu, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäkestoista Voriconazole Sandoz -hoitoa. Mekanismit eivät 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 sisältynyt 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 joskus harvoin 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).

#### *Profylaksi*

Avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin vorikonatsolia ja itrakonatsolia primaarisena profylaksina aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen saajilla, joilla ei ollut aiempaa osoitettua eikä todennäköistä invasiivista sieni-infektiota, pysyvä vorikonatsolihoito lopettaminen haittatapahtumien vuoksi raportoitiin 39,3 %:lla tutkittavista verrattuna 39,6 %:iin tutkittavista itrakonatsoliryhmässä. Hoidon aikana ilmaantuneet maksahaittatapahtumat johtivat tutkimuslääkityksen pysyvään lopettamiseen 50:llä vorikonatsolia saaneella tutkittavalla (21,4 %) ja 18:lla itrakonatsolia saaneella tutkittavalla (7,1 %).

#### *Pediatriiset 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). 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 ihoreaktioita (erityisesti eryteemaa) saattaa esiintyä useammin lapsilla kuin aikuisilla. Vorikonatsolihoitoa erityisluvalla saaneilla 22:lla alle 2-vuotiaalla potilaalla ilmoitettiin seuraavat haittavaikutukset (joiden yhteyttä vorikonatsoliin ei voida poissulkea): valoherkkyysoireyksi (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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [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

#### Vaikutustapa

Vorikonatsoli on triatsolisienilääke. Vorikonatsolin ensisijainen vaikutustapa on sienen P450-sytokromista riippuvan  $14\alpha$ -lanosterolidemetylaation esto, joka on ergosterolin biosynteesille välttämätön vaihe.  $14\alpha$ -metyylisterolien akkumulaatio korreloi ergosterolin häviämiseen sienen solukalvosta 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 koehenkilöiden keskimääräisten plasmapitoisuuksien mediaani oli 2 425 ng/ml (kvartiilivälin pituus (IQR) oli 1 193–4 380 ng/ml) ja maksimiplasmapitoisuuksien 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 profylaksitutkimuksissa.

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

Kliininen teho (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 osalta: *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. ja *Histoplasma capsulatum*. Useimpien kantojen kasvun estoon tarvittava vorikonatsolipitoisuus on ollut 0,05–2 mikrog/ml.

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

#### Raja-arvot

Ennen hoitoa on otettava näytteet sieniviljelystä ja muita asiaankuuluvia laboratoriotutkimuksia varten (serologia, histopatologia), jotta taudinaiheuttaja voidaan eristää ja tunnistaa. Hoito voidaan aloittaa ennen kuin viljelysten 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 MIC-arvot (pienin estävä pitoisuus) ovat yleensä alle 1 mg/l.

Vorikonatsolin teho *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>	riittämätön näyttö	
<i>Candida krusei</i>	riittämätön näyttö	
Muut <i>Candida</i> spp. <sup>2</sup>	riittämätön näyttö	

<sup>1</sup> Kannat, joiden MIC-arvot ovat H/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. Jos isolaatin MIC-arvo ylittää vahvistetusti resistenssin ajankohtaisen raja-arvon, isolaatin ilmoitetaan olevan resistentti,

kunnes kliinisestä vasteesta saadaan näyttöä.

<sup>2</sup> Ei-lajikohtaisten raja-arvojen määrittäminen perustuu lähinnä farmakokinetiikan/farmakodynamiikan tietoihin eikä MIC-arvojen jakaumaan tietyllä lajilla. Nämä arvot on tarkoitettu käytettäväksi vain tilanteissa, jossa kyseiselle mikrobille ei ole spesifistä raja-arvoa.

### Kliininen kokemus

Onnistuneeseen hoitotulokseen viitataan tässä yhteydessä 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 vorikonatsolihoidon mediaanikesto oli 10 vuorokautta (vaihteluväli 2–85 vrk). Laskimonsisäisen vorikonatsolihoidon jälkeen suun kautta otetun vorikonatsolihoidon 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. 84 päivän eloonjäämistodennäköisyys oli vorikonatsolia saaneilla tilastollisesti merkittävästi suurempi kuin vertailuvalmistetta saaneilla. 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 prospektiivisestä tutkimuksesta, jossa saatiin hyvä hoitotulos potilailla, joiden ennuste oli huono mm. käännteishyljintäsairauden ja etenkin aivoinfektioiden (kuolleisuus yleensä melkein 100 %) takia.

Tutkimuksissa oli mukana serebraalista, sinus-, pulmonaalista ja disseminoitunutta aspergilloosia sairastavia potilaita, joille oli tehty luuydin- tai elinsiirto tai joilla oli pahanlaatuinen verisairaus, 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 vorikonatsolihoitoa saaneella tutkimushenkilöllä ja viidellä amfoterisiini B:tä ja sen jälkeen flukonatsolia saaneella tutkimushenkilöllä oli lisäksi mykologisesti vahvistettu syväkudosinfektio. 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 tutkimuslääkevalmisteen suhteen sokkoutettu tietojenseurantatoimikunta (Data Review Committee). Hoito katsottiin epäonnistuneeksi, jos potilaita ei arvioitu 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Tässä analyysissä vaste oli tuloksellinen 41 %:lla molempien hoitoryhmien potilaista.

Sekundaarisessa analyysissä, jossa hyödynnettiin tietojenseurantatoimikunnan tuoreinta arviointia (hoidon päättyessä tai 2, 6 tai 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä), tuloksellinen vaste saavutettiin 65 %:lla vorikonatsoliryhmän potilaista ja 71 %:lla amfoterisiini B:tä ja sen jälkeen flukonatsolia saaneista potilaista.

Seuraavassa taulukossa on esitetty tutkijan arviot hoidon tuloksellisuudesta eri arviointiajankohtina.

<i>Arviointiajankohta</i>	<i>Vorikonatsoli</i> (n = 248)	<i>Amfoterisiini B</i> → <i>flukonatsoli</i> (n = 122)
<i>Hoidon päätyttyä</i>	178 (72 %)	88 (72 %)
<i>2 viikkoa hoidon päättymisestä</i>	125 (50 %)	62 (51 %)
<i>6 viikkoa hoidon päättymisestä</i>	104 (42 %)	55 (45 %)
<i>12 viikkoa hoidon päättymisestä</i>	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 joiden kohdalla aiempi antifungaalinen hoito, erityisesti flukonatsolilla, oli osoittautunut tehottomaksi. Onnistunut hoitotulos saavutettiin 24 potilaalla (15 täydellistä ja 9 osittaista vastetta). Flukonatsoliresistenttien, muiden kuin *albicans*-lajien kohdalla onnistunut hoitotulos saavutettiin 3/3 *C. krusei*-infektiossa (täydellinen vaste) ja 6/8 *C. glabrata*-infektiossa (5 täydellistä ja 1 osittainen vaste). Rajalliset herkkyystiedot tukivat kliinisiä tehokkuustietoja.

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

Vorikonatsoli todettiin tehokkaaksi seuraavia harvinaisia patogeenisiä sieniä vastaan:

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

*Fusarium* spp.: Vorikonatsoli oli tehokas 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 aiheuttajapatogeeniä; kahdella heistä saatiin hyvä hoitotulos.

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

Invasiivisten sieni-infektioiden primaarinen profylaksi – teho hematopieettisen kantasolusiirteen saaneilla potilailla, joilla ei ole aiempaa osoitettua eikä todennäköistä invasiivista sieni-infektiota  
Vorikonatsolia verrattiin itrakonatsoliin primaarisena profylaksina avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopieettisen kantasolusiirteen saajilla, joilla ei ollut aiempaa osoitettua eikä todennäköistä invasiivista sieni-infektiota. Onnistuminen määriteltiin kykyä jatkaa profylaksia tutkimuslääkkeellä 100 vuorokautta hematopieettisen kantasolusiirron jälkeen (ilman > 14 päivän keskeytystä) ja elossaolona ilman osoitettua tai todennäköistä invasiivista sieni-infektiota 180 vuorokauden ajan hematopieettisen kantasolusiirron jälkeen. Modifioidun hoitoaikomuksen ryhmään (modified intent-to-treat, MITT) kuului 465 allogeenisen hematopieettisen kantasolusiirteen saanutta, joista 45 %:lla oli AML. Kaikista potilaista 58 % sai myeloablatiivista hoitoa. Profylaksi tutkimuslääkkeellä aloitettiin välittömästi hematopieettisen kantasolusiirron jälkeen. 224 sai vorikonatsolia ja 241 itrakonatsolia. Tutkimuslääkeprofylaksin keston mediaani oli 96 vuorokautta vorikonatsolilla ja 68 vuorokautta itrakonatsolilla MITT-ryhmässä.

Onnistumisprosentit ja muut toissijaiset päätetapahtumat näkyvät alla olevassa taulukossa.

<b>Tutkimuksen pääte tapahtumat</b>	<b>Vorikonatsoli</b> N = 224	<b>Itrakonatsoli</b> N = 241	<b>Ero osuuksissa ja</b> <b>95 %:n</b>	<b>p-arvo</b>
-------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---	---------------

			<b>luottamusväli (lv)</b>	
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 tutkimuslääkeprofylaksin 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
Osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieninfektio ilmaantui päivään 180 mennessä	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieninfektio ilmaantui päivään 100 mennessä	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieninfektio ilmaantui tutkimuslääkityksen aikana	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

\* Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma

\*\* Ero osuuksissa, 95 %:n lv- ja p-arvot saatu satunnaistamisen suhteen tehdyn korjauksen jälkeen

Alla olevassa taulukossa esitetään invasiivista sieninfektiota koskeva läpimurtoprosentti päivään 180 mennessä AML-potilailla ja tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma eli onnistuminen päivänä 180 myeloablatiivista esihoidtoa saaneilla potilailla:

### AML

<b>Tutkimuksen päätetapahtumat</b>	<b>Vorikonatsoli N = 98</b>	<b>Itrakonatsoli N = 109</b>	<b>Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (lv)</b>
Invasiivinen läpimurtosieninfektio – 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 ensisijainen päätetapahtuma

\*\* 5 %:n marginaali, yhdenvertaisuus on osoitettu

\*\*\*Ero osuuksissa, 95 %:n lv saatu satunnaistamisen suhteen tehdyn korjauksen jälkeen

### Myeloablatiiviset esihoidot

<b>Tutkimuksen päätetapahtumat</b>	<b>Vorikonatsoli N = 125</b>	<b>Itrakonatsoli N = 143</b>	<b>Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (lv)</b>
------------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	--



Invasiivinen läpimurtosieni-infektio – 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 ensisijainen päätetapahtuma

\*\* 5 %:n marginaali, yhdenvertaisuus on osoitettu

\*\*\*Ero osuuksissa, 95 %:n lv saatu satunnaistamisen suhteen tehdyn korjauksen jälkeen

### Invasiivisten sieni-infektioiden sekundaarinen profylaksi – teho hematopoeettisen kantasolusiirteeseen saaneilla potilailla, joilla on aiemmin osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-infektio

Vorikonatsolia tutkittiin sekundaarisena profylaksina avoimessa ei-vertailevassa

monikeskustutkimuksessa aikuisilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteeseen saajilla, joilla oli aiempi osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-infektio. Ensisijainen päätetapahtuma oli osoitetun tai todennäköisen invasiivisen sieni-infektion esiintymisprosentti ensimmäisen vuoden aikana hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen. MITT-ryhmässä oli 40 potilasta, joilla oli ollut aiempi invasiivinen sieni-infektio, joista 31 oli aspergilloosia, 5 kandidiaasia ja 4 muita invasiivisia sieni-infektioita. Tutkimuslääkeprofylaksin keston mediaani oli 95,5 vuorokautta MITT-ryhmässä.

Osoitettuja tai todennäköisiä invasiivisia sieni-infektioita kehittyi 7,5 %:lle (3/40) potilaista ensimmäisen vuoden aikana hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen. Näistä yksi oli kandidemia, yksi skedosporioosi (molemmat aiemman invasiivisen sieni-infektion relapseja) ja yksi tsygomyykoosi. Elosooloprosentti 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 prospektiivisessä, avoimessa, ei-vertailevassa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa vorikonatsolihoitoa sai 53 lapsipotilasta (2–<18-vuotiaita). Yhteen tutkimukseen otettiin 31 potilasta, joilla oli mahdollinen, osoitettu tai todennäköinen invasiivinen aspergilloosi (IA). Näistä potilaista 14 potilaalla oli osoitettu tai todennäköinen IA, ja heidät sisällytettiin MITT-tehoanalyyseihin. Toiseen tutkimukseen otettiin 22 potilasta, joilla oli invasiivinen kandidiaasi, mukaan lukien kandidemia (ICC) ja ruokatorven kandidiaasi (EC), joka edellytti joko ensisijaista hoitoa tai salvage-hoitoa. Näistä potilaista 17 sisällytettiin MITT-tehoanalyyseihin. IA-potilailla yleinen vasteosuus 6 viikon kohdalla oli kaikkiaan 64,3 % (9/14). Yleinen vasteosuus oli 40 % (2/5) 2–<12-vuotiailla potilailla ja 77,8 % (7/9) 12–<18-vuotiailla potilailla. ICC-potilailla yleinen vasteosuus oli hoidon päättyessä 85,7 % (6/7) ja EC-potilailla yleinen vasteosuus oli hoidon päättyessä 70 % (7/10). Kaikkiaan vasteosuus (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

Lumekontrolloidussa, satunnaistetussa ja vaihtovuoroisessa terveillä vapaaehtoisilla suoritettua kerta-annostutkimuksessa arvioitiin kolmen suun kautta annetun vorikonatsoliannoksen ja ketokonatsolin vaikutusta QTc-aikaan. QTc:n keskimääräinen pidentyminen plasebosovitetusta lähtötasosta oli 800, 1 200 ja 1 600 mg:n vorikonatsoliannosten jälkeen vastaavasti 5,1 ms, 4,8 ms ja 8,2 ms, ja 800 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen 7,0 ms. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc ei pidentynyt  $\geq$  60 ms lähtötasosta. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc ei ylittänyt potentiaalisesti kliinisesti merkittävää 500 millisekunnin kynnystä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Yleiset farmakokineettiset piirteet

Vorikonatsolin farmakokineetiikkaa on karakterisoitu terveillä henkilöillä, erityisryhmillä ja potilailla. Annettaessa suun kautta 200 mg tai 300 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan potilaille,

jotka ovat vaarassa saada aspergilloosin (lähinnä imukudoksen tai verta muodostavan kudoksen maligniteetin vuoksi), havaitut farmakokineettiset ominaisuudet eli nopea ja johdonmukainen imeytyminen, kumuloituminen ja ei-lineaarinen farmakokinetiikka olivat vastaavat kuin mitä terveillä koehenkilöillä oli havaittu.

Vorikonatsolin farmakokinetiikka ei ole lineaarista sen metabolian kyllästymisen vuoksi. Annosta suurennettaessa 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 ( $AUC_T$ ) keskimäärin 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.

### 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 hyvin rasvapitoisten aterioiden yhteydessä,  $C_{max}$  pienenee 34 % ja  $AUC_T$  24 %. Mahan pH:n muutos ei vaikuta vorikonatsolin imeytymiseen.

### Jakautuminen

Vorikonatsolin vakaan tilan jakautumistilavuus on arviolta 4,6 l/kg, mikä viittaa sen jakautuvan laajalti kudoksiin. Plasmaproteiineihin sitoutumisen arvioidaan olevan 58 %. Kaikilta 8 potilaalta, jotka olivat saaneet erityisluvalla vorikonatsolia, löytyi likvorinäytteistä mitattavia vorikonatsolipitoisuuksia.

### Biotransformaatio

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

Yksilöiden välinen vaihtelu vorikonatsolin farmakokinetiikassa on huomattavaa.

*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 ( $AUC_T$ ) 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 antifungaalinen 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 tapahtuvan että laskimonsisäisen 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 moniannostutkimuksessa  $C_{max}$  oli terveillä nuorilla naisilla 83 % suurempi ja  $AUC_{\tau}$  113 % suurempi kuin terveillä nuorilla miehillä (18–45-vuotiailla). Samassa tutkimuksessa ei todettu merkitseviä eroja  $C_{max}$ - ja  $AUC_{\tau}$ -arvoissa terveiden iäkkäiden miesten ja terveiden iäkkäiden naisten ( $\geq 65$ -vuotiaiden) 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 moniannostutkimuksessa  $C_{max}$  oli terveillä iäkkäillä miehillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) 61 % suurempi ja  $AUC_{\tau}$  86 % suurempi kuin terveillä nuorilla miehillä (18–45-vuotiailla). Merkitseviä eroja  $C_{max}$ - ja  $AUC_{\tau}$ -arvoissa ei havaittu terveiden iäkkäiden naisten ( $\geq 65$ -vuotiaiden) ja terveiden nuorten naisten (18–45-vuotiaiden) välillä.

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

#### *Pediatriset potilaat*

Suositusannokset lapsille ja nuorille perustuvat populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, jossa oli mukana 112 lapsipotilasta (2 – < 12-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 vorikonatsoli-altistus oli vertailukelpoinen samaa annostusta saavien aikuisten kanssa. Kuitenkin joillakin nuorilla murrosikäisillä, joiden ruumiinpaino oli alhainen, havaittiin pienempiä vorikonatsoli-altistuksia aikuisiin verrattuna. Todennäköisesti nämä henkilöt kykenevät metaboloimaan vorikonatsolia enemmän lasten kuin aikuisten kaltaisesti. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella alle 50 kg painaville 12–14-vuotiaille nuorille tulisi antaa lasten annoksia (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Suun kautta annetun kerta-annoksen (200 mg) jälkeen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi vorikonatsolin farmakokinetiikkaan tutkimuksen koehenkilöillä, joilla oli normaali munuaisten toiminta ja 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 koehenkilöillä, joilla oli lievä tai kohtalainen maksakirroosi (Child-Pugh A ja B) verrattuna koehenkilöihin, joilla maksan toiminta oli normaalia. Häiriintynyt maksan toiminta ei vaikuttanut vorikonatsolin proteiineihin sitoutumiseen.

Toistuvaa suun kautta tapahtuvaa antoa koskevassa tutkimuksessa  $AUC_T$  oli samanlainen koehenkilöillä, joilla oli keskivaikea 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**

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Kroskarmellosoinatrium  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*  
HPMC2910/Hypromellose (E464)  
Laktoosimonohydraatti  
Titaanidioksidi (E171)  
triasetaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaus

*Pakkauskoot (läpipainopakkaus):* 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500, tai 1 000 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa on turvasulkimella varustettu kierrekorkki

*Pakkauskoot (tablettipurkki):* 30, 50, 56 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

50 mg: 30658

200 mg: 30659

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.06.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.08.2019