

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voriconazole Sandoz 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg vorikonatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 244,2 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella kohomerkinä ”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 potilailla, joilla on progressiivisia, mahdollisesti henkeä uhkaavia infektoita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Voriconazole Sandozia on saatavana 200 mg kalvopäällysteisinä tabletteina. Vorikonatsolista on saatavana myös 50 mg kalvopäällysteiset tabletit, 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 oraalisin 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*
Kyllästysannos (ensimmäiset 24 tuntia)	6 mg/kg 12 tunnin välein	400 mg 12 tunnin välein	200 mg 12 tunnin välein
Ylläpitoannos (ensimmäisten 24 tunnin jälkeen)	4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa	200 mg kahdesti vuorokaudessa	100 mg kahdesti vuorokaudessa

* Myös 15-vuotiaat ja tätä vanhemmat potilaat.

Hoidon kesto

Hoidon keston on oltava niin lyhyt kuin mahdollista potilaan kliinisen ja mykologisen vasteen mukaan. Jos pitkäaikainen vorikonatsolialtistus 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.

Suosittelun annostus on seuraava:

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

Huomaa: Perustuu populaatiofarmakokineettiseen analyysiin, jossa oli mukana 112 lapsipotilasta (2 – < 12-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 ≥ 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 käänteisyljintää (ks. kohta 5.1).

Annostus

Suositeltu 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).

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.

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], alaniniaminotransferaasi [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, kinidiinin tai ivabradiinin kanssa, koska näiden lääkkeiden kohonneet pitoisuudet plasmassa voivat aiheuttaa QTc-ajan pitenemistä ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen anto rifampisiinin, karbamatsapiinin 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 sirolimuusipitoisuuksia merkittävästi (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen anto mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.5).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Voriconazole 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 on liittynyt fototoksisuutta, kuten pisamia, pigmenttiläiskää ja aktiivista keratoosia, ja pseudoporfyriaa.

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

- Ihon levyepiteelikarsinooma

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

- Vaikeat ihon haittavaikutukset

Vorikonatsolin käytössä on raportoitu vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia 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, vorikonatsoli-hoito on lopetettava.

Lisämunuaistapahtumat

Muita atsoleita (esim. ketokonatsolia) saaneilla potilailla on raportoitu lisämunuaisten vajaatoimintaa.

Vorikonatsolia saaneilla potilailla on raportoitu korjautuvaa lisämunuaisten vajaatoimintaa.

Pitkäaikaishoitoa vorikonatsolilla ja kortikosteroideilla (mukaan lukien inhaloitavat kortikosteroidit, esim. budesonidi ja nenään annettavat kortikosteroidit) saavia potilaita pitää seurata

lisämunuaiskuoren toimintahäiriöiden havaitsemiseksi sekä hoidon aikana että vorikonatsolin käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

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 (ks. kohta 4.2 ja 5.1).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoomaa *in situ* eli Bowenin tautia) 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 hättätapahtumien 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)

Naloksegoli (CYP3A4-substraatti)

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

Metadoni (CYP3A4-substraatti)

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

Lyhytvaikutteiset opiaatit (CYP3A4-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_{τ} -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 seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Voriconazole Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 ja etenkin CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien aineiden pitoisuuksia plasmassa, koska vorikonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä, vaikkakin AUC-arvon suureneminen riippuu substraatista (ks. taulukko alla).

Ellei toisin ole ilmoitettu, 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 (tietty antihistamiinit, kinidiini, sisapridi, pimotsidi ja ivabradiini) 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_{τ} tarkoittaa pitoisuus-aikakäyrän alla olevaa pinta-alaa annostusväliällä, AUC_{τ} 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-aiheiset, annostuksen muuttamista ja huolellista kliinistä ja/tai biologista seurantaa vaativat ja lopuksi ne, joilla ei ole farmakokineettistä merkitystä, mutta joilla saattaa olla kliinistä merkitystä tällä terapia-alueella.

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, terfenadiini ja ivabradiini [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, näiden lääkkeiden pitoisuuden nousu plasmassa voi johtaa QTc-ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Karbamatsepiini ja pitkävaikutteiset barbituraatit (esim. fenobarbitaali, mefobarbitaali) [voimakkaita CYP450-induktoreja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että karbamatsepiini ja pitkävaikutteiset barbituraatit pienentävät vorikonatsolin pitoisuutta plasmassa merkittävästi.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Efavirensi (ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä) [CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti]		
Efavirensi (400 mg kerran vuorokaudessa) annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin (200 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa*	Efavirensi C_{max} \uparrow 38 % Efavirensi AUC_{τ} \uparrow 44 % Vorikonatsoli C_{max} \downarrow 61 % Vorikonatsoli AUC_{τ} \downarrow 77 % Verrattuna efavirensiin 600 mg kerran vuorokaudessa Efavirensi C_{max} \leftrightarrow Efavirensi AUC_{τ} \uparrow 17 %	Tavanomaisten vorikonatsoliannosten ja kerran vuorokaudessa annettavien 400 mg:n tai suurempien efavirensiannosten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Efavirensi (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_{τ} \downarrow 7 %	Vorikonatsolia voi antaa samanaikaisesti efavirensin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannos suurennetaan 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja efavirensiannosta

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
		pienennetään 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirensiannos on palautettava alkuperäiselle tasolle (ks. kohta 4.2 ja 4.4).
Torajyvääkaloidit (esim. ergotamiini ja dihydroergotamiini) [CYP3A4-substraatteja]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa torajyvääkaloidien pitoisuutta plasmassa ja voi johtaa ergotismiin.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Rifabutiini [voimakas CYP450-induktori] 300 mg kerran vuorokaudessa 300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 350 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)* 300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*	Vorikonatsoli C_{max} ↓ 69 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 78 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↓ 4 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutiini C_{max} ↑ 195 % Rifabutiini AUC_{τ} ↑ 331 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 104 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 87 %	Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä 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. uveiitti) huolellista seuranta suositellaan annettaessa rifabutiinia samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa.
Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) [voimakas CYP450-induktori]	Vorikonatsoli C_{max} ↓ 93 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 96 %	Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)
Ritonaviiri (proteaasimestäjä) [voimakas CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti] Suuri annos (400 mg kahdesti vuorokaudessa) Pieni annos (100 mg kahdesti vuorokaudessa)*	Ritonaviiri C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ↓ 66 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 82 % Ritonaviiri C_{max} ↓ 25 % Ritonaviiri AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonatsoli C_{max} ↓ 24 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 39 %	Vorikonatsolin ja suurten ritonaviiriannosten (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolin ja pienten ritonaviiriannosten (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaista antoa on vältettävä, ellei potilaan hyöty-

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
		riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.
Mäkikuisma [CYP450-induktori, P- glykoproteiinin induktori] 300 mg kolmesti vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg:n kerta- annoksen kanssa)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa vorikonatsoli $AUC_{0-\infty} \downarrow 59\%$	Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)
Venetoklaksi [CYP3A-substraatti]	Vaikka asiaa ei ole kliinisesti tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi venetoklaksin pitoisuutta plasmassa.	Vorikonatsolin samanaikainen anto on vasta-aiheista venetoklaksihoitoa aloitettaessa ja venetoklaksin annostitusvaiheessa (ks. kohta 4.3). Venetoklaksin annosta on pienennettävä päivittäisen vakaan annostuksen aikana siten kuin venetoklaksin valmistetiedoissa ohjeistetaan; toksisuuden merkkejä suositellaan tarkkailemaan.
Everolimuusi [CYP3A4-substraatti, P- glykoproteiinin substraatti]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta plasmassa.	Vorikonatsolin ja everolimuusin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa everolimuusin pitoisuutta merkittävästi (ks. kohta 4.4).
Naloksegoli [CYP3A4-substraatti]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi naloksegolin pitoisuutta plasmassa.	Vorikonatsolin ja naloksegolin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä tietoja ei ole riittävästi naloksegolin annossuosituksen antamiseksi tällaisen tilanteen varalle (ks. kohta 4.4).
Flukonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa) [CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä]	Vorikonatsoli $C_{max} \uparrow 57\%$ Vorikonatsoli $AUC_{\tau} \uparrow 79\%$ Flukonatsoli C_{max} ei määritetty Flukonatsoli AUC_{τ} 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 [CYP2C9-substraatti ja voimakas CYP450-induktori] 300 mg kerran vuorokaudessa 300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti	Vorikonatsoli $C_{max} \downarrow 49\%$ Vorikonatsoli $AUC_{\tau} \downarrow 69\%$ Fenytoiini $C_{max} \uparrow 67\%$ Fenytoiini $AUC_{\tau} \uparrow 81\%$	Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät hoidon hyödyt ole haittoja suurempia. Plasman fenytoinipitoisuuden huolellista seuranta suositellaan. Fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin

Lääke <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*	Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 34 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 39 %	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).
Letermoviiri <i>[CYP2C9- ja CYP2C19- induktori]</i>	Vorikonatsoli C_{max} ↓ 39 % Vorikonatsoli AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonatsoli C_{12} ↓ 51 %	Jos vorikonatsolin ja letermoviirin samanaikaista antoa ei voida välttää, seuraa potilasta vorikonatsolin tehon häviämisen varalta.
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.
Ivakaftori <i>[CYP3A4-substraatti]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa ivakaftorin pitoisuuksia plasmassa ja siten lisää haittavaikutusten riskiä.	Ivakaftoriannoksen pienentämistä suositellaan.
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 pienentämistä on harkittava.
Tolvaptaani <i>[CYP3A-substraatti]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi tolvaptaanin pitoisuuksia plasmassa.	Jos vorikonatsolin ja tolvaptaanin samanaikaista antoa ei voida välttää, tolvaptaaniannoksen pienentämistä suositellaan.
Immuunivastetta vähentävät lääkkeet <i>[CYP3A4-substraatteja]</i> Sirolimuusi (2 mg:n kerta-	Riippumattomassa, julkaistussa	Vorikonatsolin ja sirolimuusin

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
<p>annos)</p> <p>Siklosporiini (voinniltaan vakailta munuaissiirtopotilailla, jotka saavat jatkuvaa siklosporiinihoitoa)</p> <p>Takrolimuusi (0,1 mg/kg kerta-annos)</p>	<p>tutkimuksessa</p> <p>Sirolimuusi C_{\max} ↑ 6,6-kertainen</p> <p>Sirolimuusi $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-kertainen</p> <p>Siklosporiini C_{\max} ↑ 13 %</p> <p>Siklosporiini AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimuusi C_{\max} ↑ 117 %</p> <p>Takrolimuusi AUC_{τ} ↑ 221 %</p>	<p>samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia jo käytävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää siklosporiiniannos puoleen entisestä ja seurata siklosporiinipitoisuutta tarkkaan.</p> <p>Siklosporiinipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on siklosporiinipitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</u></p> <p>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan takrolimuusia jo käytävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää takrolimuusiannos kolmannekseen alkuperäisannoksesta ja seurata takrolimuusipitoisuutta tarkasti. Takrolimuusipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on takrolimuusipitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</u></p>
<p>Pitkävaikutteiset opiaatit [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Oksikodoni (10 mg:n kerta-annos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa</p> <p>Oksikodoni C_{\max} ↑ 1,7-kertainen</p> <p>Oksikodoni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-kertainen</p>	<p>Oksikodonin ja muiden pitkävaikutteisten CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. hydrokodonin) annoksen pienentämisestä on harkittava. Potilaan tiivis seuranta opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta saattaa olla tarpeen.</p>
<p>Metadoni (32–100 mg kerran vuorokaudessa) [CYP3A4-substraatti]</p>	<p>R-metadoni (aktiivinen) C_{\max} ↑ 31 %</p> <p>R-metadoni (aktiivinen) AUC_{τ} ↑ 47 %</p> <p>S-metadoni C_{\max} ↑ 65 %</p> <p>S-metadoni AUC_{τ} ↑ 103 %</p>	<p>Potilaan tiivistä seuranta metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-ajan pitenemisen, varalta suositellaan. Metadoniannosta on ehkä pienennettävä.</p>
<p>Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID:t) [CYP2C9-substraatteja]</p>		<p>Ei-steroidisten</p>

Lääke <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaisista antoa koskevat suositukset
Ibuprofeeni (400 mg:n kerta-annos) Diklofenaakki (50 mg:n kerta-annos)	S-ibuprofeeni C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofeeni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenaakki C_{max} ↑ 114 % Diklofenaakki $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä suositellaan tiivistä seuranta haittavaikutusten ja toksisuuden suhteen. Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden annostusta voi olla tarpeen pienentää.
Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa)* <i>[CYP2C19-estäjä, CYP2C19- ja CYP3A4-substraatti]</i>	Omepratsoli C_{max} ↑ 116 % Omepratsoli AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonatsoli C_{max} ↑ 15 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 41 % Vorikonatsoli saattaa estää myös muiden CYP2C19-substraatteihin kuuluvien protonipumpun estäjien metaboliaa, ja näiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta.	Vorikonatsoliannostuksen muuttamista ei suositella. Kun vorikonatsolin anto aloitetaan potilaille, jotka saavat jo vähintään 40 mg:n omepratsoliannoksia, omepratsoliannoksen puolittamista suositellaan.
Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet* <i>[CYP3A4-substraatti, CYP2C19-estäjä]</i> Noretisteroni/etinyliestradioli (1 mg/0,035 mg kerran vuorokaudessa)	Etinyliestradioli C_{max} ↑ 36 % Etinyliestradioli AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteroni C_{max} ↑ 15 % Noretisteroni AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonatsoli C_{max} ↑ 14 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 46 %	Suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia suositellaan seurattavan vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten lisäksi.
Lyhytvaikutteiset opiaatit <i>[CYP3A4-substraatteja]</i> Alfentaniili (20 mikrog/kg kerta-annos samanaikaisesti naloksonin kanssa) Fentanyyli (5 mikrog/kg kerta-annos)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Alfentaniili $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-kertainen Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Fentanyyli $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-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 seuranta hengityslaman ja muiden opiaatteihin liittyvien haittavaikutusten varalta suositellaan.
Statiinit (esim. lovastatiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu kliinisesti, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien statiinien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa rabdomyolyyysiin.	Statiiniannoksen pienentämistä on harkittava.
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 seuranta suositellaan. Sulfonyyliureoiden annoksen pienentämistä on harkittava.
Vinka-alkaloidit (esim.	Vaikka asiaa ei ole tutkittu,	Vinka-alkaloidien annoksen

Lääke <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaisista antoa koskevat suositukset
vinkristiini ja vinblastiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa ja voi aiheuttaa neurotoksisuutta.	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 efavirentsin vaikutuksesta vorikonatsoliin viittaavat siihen, että NNRTI-lääkkeet voivat indusoida vorikonatsolin metaboliaa.	Potilasta on seurattava tarkasti minkä tahansa ilmenevän lääketoksisuuden ja/tai tehon menetyksen varalta, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.
Simetidiini (400 mg kahdesti vuorokaudessa) <i>[epäspesifinen CYP450-estäjä, suurentaa mahalaukun pH:ta]</i>	Vorikonatsoli C_{max} ↑ 18 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 23 %	Ei annoksen muuttamista
Digoksiini (0,25 mg kerran vuorokaudessa) <i>[P-glykoproteiinin substraatti]</i>	Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Indinaviiri (800 mg kolmesti vuorokaudessa) <i>[CYP3A4-estäjä ja -substraatti]</i>	Indinaviiri C_{max} ↔ Indinaviiri AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ↔ Vorikonatsoli AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Makrolidiantibiootit Erytromysiini (1 g kahdesti vuorokaudessa) <i>[CYP3A4-estäjä]</i> Atsitromysiini (500 mg kerran vuorokaudessa)	Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔ Vorikonatsolin vaikutusta erytromysiiniin tai atsitromysiiniin ei tunneta.	Ei annoksen muuttamista
Mykofenolihappo (1 g:n kerta-annos) <i>[UDP-glukuronyylitransferaasin substraatti]</i>	Mykofenolihappo C_{max} ↔ Mykofenolihappo AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista
Kortikosteroidit Prednisoloni (60 mg:n kerta-annos) <i>[CYP3A4-substraatti]</i>	Prednisoloni C_{max} ↑ 11 % Prednisoloni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ei annoksen muuttamista Pitkäaikaishoitoa vorikonatsolilla ja kortikosteroideilla (mukaan

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
		lukien inhaloitavat kortikosteroidit, esim. budesonidi ja nenään annettavat kortikosteroidit) saavia potilaita pitää seurata tarkoin lisämunuaiskuoren toimintahäiriöiden havaitsemiseksi sekä hoidon aikana että vorikonatsolin käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
Ranitidiini (150 mg kahdesti vuorokaudessa) [suurentaa mahalaukun pH:ta]	Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔	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 toimintakoe-arvot, hengitysvaikeus ja vatsakipu.

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

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

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

Esiintymistiheydet on ilmoitettu seuraavasti: hyvin 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:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Yleinen	Sinuiitti
Melko harvinainen	Pseudomembranoottinen koliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Tuntematon	Levyepiteelikarsinooma* (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoomaa <i>in situ</i> eli Bowenin tautia)
Veri ja imukudos	
Yleinen	Agranulosytoosi ¹ , pansytopenia, trombosytopenia ² , leukopenia, anemia
Melko harvinainen	Luuytimen vajaatoiminta, lymfadenopatia, eosinofilia
Harvinainen	Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC)
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Yliherkkyys
Harvinainen	Anafylaksia muistuttava reaktio
Umpieritys	
Melko harvinainen	Lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta
Harvinainen	Kilpirauhasen liikatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	Ääreisturvotus
Yleinen	Hypoglykemia, hypokalemia, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Masennus, aistiharhat, ahdistuneisuus, unettomuus, agitaatio, sekavuus
Hermosto	

Hyvin yleinen	Päänsärky
Yleinen	Kouristukset, vapina, tuntoharhat, lisääntynyt lihasjänteys ³ , uneliaisuus, pyörtyminen, huimaus
Melko harvinainen	Aivoedeema, enkefalopatia ⁴ , ekstrapyramidaalihäiriö ⁵ , perifeerinen neuropatia, ataksia, hypestesia, dysgeusia
Harvinainen	Hepaattinen enkefalopatia, Guillain-Barren oireyhtymä, nystagmus
Silmät	
Hyvin yleinen	Näön heikkeneminen ⁶
Yleinen	Verkkokalvoverenvuoto
Melko harvinainen	Okulogyyrinen kriisi, näköhermon häiriö ⁷ , papilledema ⁸ , kovakalvontulehdus, luomitulehdus, kaksoiskuvat
Harvinainen	Näköhermon surkastuminen, sarveiskalvon samentuminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kuulon äkillinen heikkeneminen, kierto huimaus, korvien soiminen
Sydän	
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, nodaalirytmä
Verisuonisto	
Yleinen	Alhainen verenpaine, laskimotulehdus
Melko harvinainen	Tromboflebiitti, lymfangiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Hengitysvajaus ⁹
Yleinen	Äkillinen hengitysvajausoireyhtymä (ARDS), keuhkoedeema
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Yleinen	Ruoansulatushäiriöt, ummetus, huulitulehdus, gingiviitti
Melko harvinainen	Haimatulehdus, pohjukaissuolitulehdus, kielitulehdus, kielen turvotus, gastroenteriitti, vatsakalvotulehdus
Maksa ja sappi	
Hyvin yleinen	Poikkeava maksan toimintakoearvo
Yleinen	Ikterus, kolestaattinen ikterus, maksatulehdus ¹⁰
Melko harvinainen	Maksan vajaatoiminta, hepatomegalia, sappirakkotulehdus, sappikivitauti

Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	Ihottuma
Yleinen	Eksfoliatiivinen dermatiitti, makulopapulaarinen ihottuma, kutina, hiustenlähtö, eryteema
Melko harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁸ , nokkosihottuma, allerginen dermatiitti, fototoksinen reaktio, makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, purppura, ekseema
Harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁸ , erythema multiforme, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) ⁸ , angioedeema, psoriaasi, aktiivinen keratoosi*, pseudoporfyria, toistopunoittuma
Tuntematon	Kutaaninen lupus erythematosus*, pisamat*, pigmenttiläiskät*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Selkäkipu
Melko harvinainen	Niveltulehdus
Tuntematon	Luukalvon tulehdus*
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria
Melko harvinainen	Munuaistiehyiden kuolio, proteinuria, munuaistulehdus
Yleisoiheet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume
Yleinen	Rintakipu, kasvojen turvotus ¹¹ , voimattomuus, vilunväristykset
Melko harvinainen	Influenssan kaltaiset oireet, infuusiokohdan reaktio
Tutkimukset	
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 pitkittynyttä näköhermon tulehdusta. Ks. kohta 4.4.

8 Ks. kohta 4.4.

9 Sisältää hengenahdistuksen ja rasisuhengenahdistuksen.

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, fotopsia, välkepälvä, näöntarkkuuden heikkeneminen, näköaistimuksen kirkkaus, näkökenttäpuutos, lasiaiskellujat ja ksantopsia) oli hyvin yleistä kliinisissä tutkimuksissa. Näön heikkeneminen oli ohimenevää ja täysin palautuvaa, suurin osa hävisi itsestään 60 minuutissa eikä kliinisesti merkittäviä pitkäaikaisvaikutuksia näkökykyyn havaittu. 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 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, pigmenttiläiskiiä ja aktiivista keratoosia on raportoitu, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Ihon levyepiteelikarsinoomaa (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoomaa *in situ* eli Bowenin tautia) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäkestoista Voriconazole Sandoz -hoitoa. 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 sisältynyt haittatapahtumaa) kokonaisilmaantuvuus oli vorikonatsolia saaneilla aikuisilla koehenkilöillä 18,0 % (319/1 768) ja pediatriisilla koehenkilöillä 25,8 % (73/283). Maksan toimintakoe poikkeavuudet saattavat liittyä suurehkoihin plasmapitoisuuksiin ja/tai annoksiin. Suurin osa näistä poikkeavuuksista hävisi joko hoidon aikana annosta muuttamatta tai annoksen muuttamisen jälkeen, joskus vasta hoidon lopettamisen jälkeen.

Vorikonatsoliin on 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 hematopoeettisen 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 hättätapahtumana 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 hättävaiikutukset (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 hättävaiikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden hättävaiikutusrekisteri
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 hättävaiikutuksena 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

Vaiikutustapa

Vorikonatsoli on triatsolisienilääke. Vorikonatsolin ensisijainen vaikutustapa on sienen P450-sytokromista riippuvan 14 α -lanosterolidemetylaation esto, joka on ergosterolin biosynteesille välttämätön vaihe. 14 α -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 laajakirjoinen antifungaalinen *in vitro* -vaikutus *Candida*-lajeja vastaan (mukaan lukien flukonatsolille resistentti *C. krusei* ja *C. glabrata* ja *C. albicansin* resistentit kannat) ja fungisidinen vaikutus kaikkia testattuja *Aspergillus*-lajeja vastaan. Lisäksi vorikonatsolilla on fungisidinen *in vitro* -vaikutus niitä 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 herkkyytestit ovat käytettävissä, saadut MIC-tulokset voidaan tulkita käyttämällä European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -komitean (EUCAST) määrittelemiä raja-arvoja.

EUCASTin raja-arvot

<i>Candida</i> - ja <i>Aspergillus</i> -lajit	MIC-raja-arvot (mg/l)	
	≤ H (herkkä)	> R (resistentti)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25

<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
<i>Candida krusei</i>	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
Lajeihin liittymättömät raja-arvot <i>Candida</i> -lajeille ³	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	riittämätön näyttö ⁵	riittämätön näyttö ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	riittämätön näyttö ⁵	riittämätön näyttö ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	riittämätön näyttö ⁵	riittämätön näyttö ⁵
Lajeihin liittymättömät raja-arvot ⁶	riittämätön näyttö	riittämätön näyttö

¹ Kannat, joiden MIC-arvot ovat herkän (H) / kohtalaisen herkän (I) raja-arvoa suuremmat, ovat harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Kaikkien tällaisten isolaattien tunnistustestit ja antifungaaliset herkkyysmääritykset on toistettava ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti toimitetaan viitelaboratorioon. Nämä on raportoitava resistenteiksi, kunnes saadaan näyttöä kliinisestä vasteesta varmistettuihin isolaatteihin, joiden MIC-arvot ovat tämänhetkistä resistentin raja-arvoa suuremmat. Jäljempänä lueteltujen lajien aiheuttamiin infektiioihin saatiin 76 %:n kliininen vaste, kun MIC-arvot olivat pienemmät tai samat kuin epidemiologiset raja-arvot. Näin ollen villityypin *C. albicans*-, *C. dubliniensis*-, *C. parapsilosis*- ja *C. tropicalis* -populaatiot katsotaan herkiksi.

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

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

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

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

⁶ Lajeihin liittymättömiä raja-arvoja ei ole määritetty.

Kliininen kokemus

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 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 vertailuaineen 31 %:in. 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. käänteishyljintäsairauden 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

Avoim vertailututkimus osoitti vorikonatsolin tehon kandidemian ensisijaisena hoitomuotona verrattuna amfoterisiini B -hoitoon ja sen jälkeiseen flukonatsolihoitoon. Tutkimukseen osallistui 370 yli 12-vuotiasta potilasta, joilla oli todettu kandidemia mutta ei neutropeniaa. Näistä potilaista 248:aa hoidettiin vorikonatsolilla. Yhdeksällä vorikonatsolihoitoa saaneella tutkimushenkilöllä ja viidellä amfoterisiini B:tä ja sen jälkeen flukonatsolia saaneella tutkimushenkilöllä oli lisäksi mykologisesti vahvistettu syväkudusinfektio. 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 (n = 248)</i>	<i>Amfoterisiini B → flukonatsoli (n = 122)</i>
<i>Hoidon päätyttyä</i>	<i>178 (72 %)</i>	<i>88 (72 %)</i>
<i>2 viikkoa hoidon päättymisestä</i>	<i>125 (50 %)</i>	<i>62 (51 %)</i>
<i>6 viikkoa hoidon päättymisestä</i>	<i>104 (42 %)</i>	<i>55 (45 %)</i>
<i>12 viikkoa hoidon päättymisestä</i>	<i>104 (42 %)</i>	<i>51 (42 %)</i>

Vakavat, refraktoriset *Candida*-infektiot

Tutkimukseen osallistui 55 potilasta, joilla oli vakava, refraktorinen systeeminen *Candida*-infektio (kandidemia, disseminoituneet ja muut invasiiviset kandidiaasit mukaan lukien), ja 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 tehosi 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 aiheuttajapatoogeneja; 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 hematopoeettisen 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 hematopoeettisen kantasolusiirteen saajilla, joilla ei ollut aiempaa osoitettua eikä todennäköistä invasiivista sieni-infektiota. Onnistuminen määriteltiin kykyä jatkaa profylaksia tutkimuslääkkeellä 100 vuorokautta hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen (ilman > 14 päivän keskeytystä) ja elossaolona ilman osoitettua tai todennäköistä invasiivista sieni-infektiota 180 vuorokauden ajan hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen. Modifioidun hoitoaikomuksen ryhmään (modified intent-to-treat, MITT) kuului 465 allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen saanutta, joista 45 %:lla oli AML. Kaikista potilaista 58 % sai myeloablatiivista hoitoa. Profylaksi tutkimuslääkkeellä aloitettiin välittömästi hematopoeettisen 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.

Tutkimuksen pääte tapahtumat	Vorikonatsoli N = 224	Itrakonatsoli N = 241	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (lv)	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 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 sieni-infektio ilmaantui päivään 180 mennessä	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-infektio ilmaantui päivään 100 mennessä	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

infektio ilmaantui tutkimuslääkityksen aikana				
---	--	--	--	--

* Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma

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

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

AML

Tutkimuksen pääte tapahtumat	Vorikonatsoli N = 98	Itrakonatsoli N = 109	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (lv)
Invasiivinen läpimurtosieni-infektio – 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

Tutkimuksen pääte tapahtumat	Vorikonatsoli N = 125	Itrakonatsoli N = 143	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (lv)
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 kantasolusiirteen saaneilla potilailla, joilla on aiemmin osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-infektio

Vorikonatsolia tutkittiin sekundaarisena profylaksina avoimessa ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen 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 kandidiasia 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) potilasta ensimmäisen vuoden aikana hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen. Näistä yksi oli kandidemia, yksi skedosporioosi (molemmat aiemman invasiivisen sieni-infektion relapseja) ja yksi tsygomyykoosi. Eloassaoloprosentti 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-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

Lumekontrolloidussa, satunnaistetussa ja vaihtovuoroisessa terveillä vapaaehtoisilla suoritettussa kerta-annostutkimuksessa arvioitiin kolmen suun kautta annetun vorikonatsoliannoksen ja ketokonatsolin vaikutusta QTc-aikaan. QTc:n keskimääräinen pidentyminen plasebosovitetusta lähtötasosta oli 800, 1 200 ja 1 600 mg:n vorikonatsoliannosten jälkeen vastaavasti 5,1 ms, 4,8 ms ja 8,2 ms, ja 800 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen 7,0 ms. Yhdenkään tutkitavan henkilön QTc ei pidentynyt \geq 60 ms lähtötasosta. Yhdenkään tutkitavan 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 potilailla, jotka ovat vaarassa saada aspergilloosin (lähinnä imukudoksen tai verta muodostavan kudoksen maligniteetin vuoksi), havaitut farmakokineettiset ominaisuudet eli nopea ja johdonmukainen imeytyminen, kumuloituminen ja ei-lineaarinen farmakokineetiikka olivat vastaavat kuin mitä terveillä koehenkilöillä oli havaittu.

Vorikonatsolin farmakokineetiikka ei ole lineaarista sen metabolian kyllästymisen vuoksi. Annosta suurennettaessa pitoisuus suurenee suhteellisesti enemmän kuin annos. On arvioitu, että suun kautta otettavan annoksen suurentaminen 200 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 300 mg:aan kahdesti vuorokaudessa suurentaisi altistuksen (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 eliminoiduu metaboloitumalla maksassa. Alle 2 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Radioaktiivisesti merkityn vorikonatsoliannoksen antamisen jälkeen noin 80 % radioaktiivisuudesta on mitattavissa virtsasta toistuvan laskimoannon jälkeen ja 83 % toistuvan suun kautta annon jälkeen. Suurin osa (> 94 %) kokonaisradioaktiivisuudesta poistuu ensimmäisten 96 tunnin sisällä sekä suun kautta 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_T 113 % suurempi kuin terveillä nuorilla miehillä (18–45-vuotiailla). Samassa tutkimuksessa ei todettu merkitseviä eroja C_{max} - ja AUC_T -arvoissa terveiden iäkkäiden miesten ja terveiden iäkkäiden naisten (≥ 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 (≥ 65 -vuotiailla) 61 % suurempi ja AUC_T 86 % suurempi kuin terveillä nuorilla miehillä (18–45-vuotiailla). Merkitseviä eroja C_{max} - ja AUC_T -arvoissa ei havaittu terveiden iäkkäiden naisten (≥ 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-vuotiasta) ja 26 nuorta (12 – < 17-vuotiasta), joiden immunitetti oli heikentynyt. Kolmessa lapsilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitiin useita i.v.-annoksia (3, 4, 6, 7 ja 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) ja useita suun kautta annettavia annoksia (4 mg/kg, 6 mg/kg ja 200 mg kahdesti vuorokaudessa), annokset oli valmistettu jauheesta oraalisuspensiota varten. Yhdessä nuorilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitiin i.v.-antoa (i.v.-kyllästysannos 6 mg/kg kahdesti vuorokaudessa päivänä 1, jonka jälkeen i.v.-annos 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) ja suun kautta otettavia tabletteja (300 mg kahdesti vuorokaudessa). Lapsipotilaiden tuloksissa havaittiin suurempaa vaihtelua potilaiden välillä verrattuna aikuisiin.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta annetun kerta-annoksen (200 mg) jälkeen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi vorikonatsolin farmakokinetiikkaan tutkimuksen koehenkilöillä, joilla oli normaali munuaisten toiminta 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_{τ} 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
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

HPMC2910/Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/PVDC/Alu-läpipainopakkauksiin pahvikotelossa. Pakkauskoot: 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500, 1 000 kalvopäällysteistä tablettia.

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu HDPE-purkkiin, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki, ja pahvikoteloon.

Pakkauskoot: 30, 50, 56, 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jätemateriaali on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30659

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.06.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.02.20221. LÄKEMEDLETS NAMN

Voriconazole Sandoz 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg vorikonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 244,2 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita till benvita, bikonvexa, kapselformade filmdragerade tabletter präglade med ”200” på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Längd: 15,9 ± 0,3 mm

Tjocklek: 6,20 mm ± 0,30 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Voriconazole Sandoz bör i första hand administreras till patienter med progressiva, möjliga livshotande infektioner.

Som profylax hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) och har hög risk för att utveckla invasiv svampinfektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Voriconazole Sandoz finns som 200 mg filmdragerade tabletter. Vorikonazol finns också som 50 mg filmdragerade tabletter, 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning samt 40 mg/ml pulver till oral suspension, men inte under detta produktnamn.

Behandling

Vuxna

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

Detaljerad information om doseringsrekommendationer ges i följande tabell:

	Intravenös	Peroral	
		Patienter > 40 kg*	Patienter < 40 kg*
Laddnings-dosering (de första 24 tim.)	6 mg/kg var 12:e timme	400 mg var 12:e timme	200 mg var 12:e timme
Underhållsdos (efter de första 24 tim.)	4 mg/kg två gånger dagligen	200 mg två gånger dagligen	100 mg två gånger dagligen

*Gäller också patienter från 15 år och äldre.

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt beroende på patientens kliniska och mykologiska behandlingssvar. Långvarig exponering för vorikonazol under mer än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttaförhållandet (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Dosjustering (vuxna)

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

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

Vid användning som profylax, se nedan.

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

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

Den rekommenderade doseringen är följande:

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

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

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

Dessa orala doseringsrekommendationer till barn är baserade på studier där vorikonazol pulver till oral suspension använts. Bioekvivalens mellan pulver till oral suspension och tabletter har inte undersökts hos barn. Med tanke på den förmodat begränsade gastroenterala passagetiden hos barn kan det finnas en skillnad i absorption av tabletter hos barn jämfört med vuxna. Den orala suspensionen rekommenderas därför till barn 2 till < 12 år gamla.

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

Vorikonazol ska doseras som hos vuxna.

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

Om patientens svar på behandlingen är otillräckligt kan dosen ökas stegvis med 1 mg/kg (eller 50 mg i taget om den maximala dosen på 350 mg användes från början). Om patienten inte tolererar behandlingen, minska dosen stegvis med 1 mg/kg (eller 50 mg i taget om den maximala peroralen dosen på 350 mg användes från början).

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

Profylax hos vuxna och barn

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

Dosering

Rekommenderad doseringsregim för profylax är densamma som för behandling av respektive åldersgrupp.

Se behandlingstabellerna ovan.

Profylaxtid

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

Profylaktisk användning av vorikonazol under längre tid än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttaförhållandet (se avsnitt 4.4 och 5.1).

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

Dosjustering

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

Dosjustering vid samtidig administrering

Fenytoin kan administreras samtidigt med vorikonazol om den perorala underhållsdosen av vorikonazol ökas från 200 mg till 400 mg två gånger dagligen (100 mg till 200 mg oralt två gånger dagligen för patienter under 40 kg), se avsnitt 4.4 och 4.5.

Kombinationen av vorikonazol med rifabutin bör om möjligt undvikas. Men om kombinationen är absolut nödvändig, kan den perorala underhållsdosen av vorikonazol ökas från 200 mg till 350 mg två gånger dagligen (100 mg till 200 mg oralt två gånger dagligen för patienter under 40 kg), se avsnitt 4.4 och 4.5.

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för oralt administrerat vorikonazol påverkas inte av nedsatt njurfunktion. Dosjustering är därför inte nödvändig vid peroral dosering hos patienter med lindrigt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Vorikonazol har förknippats med förhöjda levervärden och kliniska tecken på leverskada, t.ex. gulsot, och ska endast användas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion om nyttan överväger den potentiella risken. Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska uppföljas noggrant med avseende på läkemedelstoxicitet (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Voriconazole Sandoz hos barn under 2 år har inte fastställts. Tillgängliga data presenteras i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Voriconazole Sandoz filmdragerade tabletter ska tas minst en timme före eller en timme efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig administrering med johannesört (se avsnitt 4.5).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

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

Kardiovaskulära

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

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

Levertoxicitet

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

Uppföljning av leverfunktion

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

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

Leverfunktionen ska följas upp hos såväl barn som vuxna.

Allvarliga dermatologiska biverkningar

- Fototoxicitet

Dessutom har voriconazole associerats med fototoxicitet, inklusive reaktioner som fräknar, lentigo och aktinisk keratos, samt pseudoporfyri.

Det rekommenderas att alla patienter, inklusive barn, undviker exponering för direkt solljus och använder skyddande kläder och solskydd med hög solskyddsfaktor (SPF) under behandlingen med voriconazole.

- Skivepitelcancer i huden (SCC)

Skivepitelcancer i huden (SCC) (inklusive kutan SCC *in situ* eller Bowens sjukdom) har rapporterats hos patienter av, vilka några tidigare har rapporterat fototoxiska reaktioner. Om fototoxiska reaktioner inträffar bör tvärvetenskaplig konsultation sökas, utsättning av voriconazole och användning av alternativa antimykotika bör övervägas och patienten bör remitteras till en dermatolog. Vid fortsatt användning av vorikonazol bör dermatologisk utvärdering ske systematiskt och regelbundet, för att tillåta tidig upptäckt och behandling av premaligna lesioner. Vorikonazol ska sättas ut om premaligna hudlesioner eller skivepitelcancer identifieras (se nedan avsnitt Långtidsbehandling).

- Svåra kutana biverkningar

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

Binjurebiverkningar

Binjureinsufficiens har rapporterats hos patienter som får andra azolföreningar (t.ex. ketokonazol). Reversibla fall av binjureinsufficiens har rapporterats hos patienter som får vorikonazol. Patienter som får långtidsbehandling med vorikonazol och kortikosteroider (inklusive inhaleda kortikosteroider, t.ex. budesonid och intranasala kortikosteroider) bör övervakas noggrant beträffande binjurebarksdysfunktion, både under behandling och när vorikonazol sätts ut (se avsnitt 4.5).

Långtidsbehandling

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

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

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

Synbiverkningar

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

Renala biverkningar

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

Uppföljning av njurfunktion

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

Uppföljning av bukspottkörtelns funktion

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

Pediatrik population

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

Allvarliga dermatologiska biverkningar (inklusive SCC)

Frekvensen av fototoxiska reaktioner är högre i den pediatrika populationen. Strikta ljusskyddande åtgärder krävs i denna patientpopulation, eftersom utveckling till skivepitelcancer har rapporterats. För barn som drabbas av skador p.g.a. fotoåldrande, t.ex. lentigines eller efelider, rekommenderas undvikande av solljus och dermatologisk uppföljning även efter avslutad behandling.

Profylax

Vid behandlingsrelaterade biverkningar (levertoxicitet, svåra hudreaktioner inklusive fototoxicitet och skivepitelcancer, svåra eller långvariga synstörningar och periostit) måste utsättning av vorikonazol och användning av alternativa antimykotika övervägas.

Fenytoin (CYP2C9-substrat och potent CYP450-inducerare)

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

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

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

Rifabutin (potent CYP450-inducerare)

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

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

Samtidig administrering av vorikonazol och ritonavir i låg dos (100 mg två gånger dagligen) ska undvikas, såvida inte nyttan av behandling med vorikonazol bedöms överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Everolimus (CYP3A4-substrat, P-gp-substrat)

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

Naloxegol (CYP3A4-substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol och naloxegol rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant förhöja koncentrationerna av naloxegol. För närvarande finns det otillräckligt med data för att ge doseringsrekommendationer för naloxegol i dessa fall (se avsnitt 4.5).

Metadon (CYP3A4-substrat)

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

Kortverkande opiater (CYP3A4-substrat)

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

Långverkande opiater (CYP3A4-substrat)

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

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

Samtidig administrering av oralt vorikonazol och oralt flukonazol resulterade i en signifikant ökning av C_{max} och AUC_t för vorikonazol hos friska försökspersoner. En reducerad dos och/eller förlängd tid mellan doseringstillfällena av vorikonazol och flukonazol har inte kunnat eliminera denna effekt. Biverkningar kopplade till vorikonazol ska följas upp när läkemedlet används direkt efter tidigare flukonazolbehandling (se avsnitt 4.5).

Voriconazole Sandoz innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Om inget annat anges har interaktionsstudier gjorts på friska manliga vuxna försökspersoner, med upprepad dosering till steady-state med 200 mg vorikonazol givet oralt två gånger dagligen. Dessa resultat är relevanta för andra populationer och administreringsvägar.

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

Tabell över interaktioner

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

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

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

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<p>Efavirenz (en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare) [CYP450-inducerare, CYP3A4-hämmare och -substrat]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD samtidigt administrerat med vorikonazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 %</p> <p>Jämfört med efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 %</p> <p>Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %</p>	<p>Användning av standarddoser av vorikonazol med efavirenzdoser på 400 mg QD eller mer är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p> <p>Vorikonazol kan ges samtidigt som efavirenz om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg BID och efavirenzdosen sänks till 300 mg QD. När behandlingen med vorikonazol avbryts ska den initiala dosen av efavirenz åter sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloider (t.ex. ergotamin och dihydroergotamin) [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligtvis plasmakoncentrationen av ergotalkaloider och leder till ergotism.</p>	<p>Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)</p>
<p>Rifabutin [potent CYP450-inducerare]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 %</p> <p>Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %</p>	<p>Samtidig behandling med vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan överväger riskerna. Underhållsdosen av vorikonazol kan höjas till 5 mg/kg intravenöst BID eller från 200 mg till 350 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg), se avsnitt 4.2). Noggranna kontroller av fullständig blodstatus samt biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol.</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) [potent CYP450-inducerare]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %</p>	<p>Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)</p>

Läkemedel <i>[Interaktionsmekanism]</i>	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Ritonavir (proteashämmare) <i>[potent CYP450-inducerare, CYP3A4-hämmare och -substrat]</i> Hög dos (400 mg BID) Låg dos (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} och AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↑ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %	Samtidig administrering av vorikonazol och höga doser ritonavir (400 mg och däröver BID) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av vorikonazol och låg dos ritonavir (100 mg BID) ska undvikas om inte nytta/riskbedömning för patienten motiverar användning av vorikonazol.
Johannesört <i>[CYP450 inducerare; P-gp-inducerare]</i> 300 mg TID (samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Venetoklax <i>[CYP3A-substrat]</i>	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av venetoklax signifikant.	Samtidig administrering av vorikonazol är kontraindicerat när behandling med venetoklax inleds samt under dess dostitreringsfas (se avsnitt 4.3). Sänkt dos av venetoklax krävs enligt anvisningarna i forskrivningsinformationen till venetoklax under stabil, daglig dosering. Noggrann övervakning efter tecken på toxicitet rekommenderas.
Everolimus <i>[CYP3A4-substrat, P-gp-substrat]</i>	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationen av everolimus signifikant.	Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant höja koncentrationen av everolimus (se avsnitt 4.4).
Naloxegol <i>[CYP3A4-substrat]</i>	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av naloxegol signifikant.	Samtidig administrering av vorikonazol och naloxegol rekommenderas inte, eftersom det finns otillräckligt med data för att ge doseringsrekommendationer för naloxegol i dessa fall (se avsnitt 4.4).

Läkemedel <i>[Interaktionsmekanism]</i>	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Flukonazol (200 mg QD) <i>[CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Någon reducerad dos och/eller frekvens av vorikonazol och flukonazol som skulle eliminera denna effekt har inte fastställts. Kontroll av biverkningar som har samband med vorikonazol rekommenderas om vorikonazol används direkt efter flukonazol.
Fenytoin <i>[CYP2C9-substrat och potent CYP450-inducerare]</i> 300 mg QD 300 mg QD (samtidig administrering med vorikonazol 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	Samtidigt användande av vorikonazol och fenytoin bör undvikas såvida inte nyttan överväger riskerna. Noggrann övervakning av plasmanivåerna av fenytoin rekommenderas. Fenytoin kan ges samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg intravenöst BID eller från 200 mg till 400 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg), se avsnitt 4.2).
Letermovir <i>[CYP2C9- och CYP2C19-inducerare]</i>	Vorikonazol C_{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonazol C_{12} ↓ 51 %	Om samtidig administrering av vorikonazol och letermovir inte kan undvikas ska förlust av vorikonazols effekt övervakas.
Antikoagulantia Warfarin (30 mg engångsdos, samtidigt administrerat med vorikonazol 300 mg BID) <i>[CYP2C9-substrat]</i> Andra orala kumariner (t.ex. fenprokumon, acenokumarol) <i>[CYP2C9- och CYP3A4-substrat]</i>	Maximal ökning av protrombintiden var ungefär en fördubbling. Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationen av kumariner vilket kan ge en förlängd protrombintid.	Noggrann övervakning av protrombintiden eller andra lämpliga antikoagulations-tester rekommenderas, och dosen av antikoagulantia ska justeras i enlighet med dessa.
Ivakaftor <i>[CYP3A4-substrat]</i>	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av ivakaftor med risk för ökade biverkningar.	Sänkt dos av ivakaftor rekommenderas.
Bensodiazepiner (t.ex. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[CYP3A4-substrat]</i>	Har ej studerats kliniskt, men vorikonazol höjer troligen plasmakoncentrationerna av bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till en förlängd sedativ effekt.	Sänkt dos av bensodiazepiner ska övervägas.
Tolvaptan <i>[CYP3A-substrat]</i>	Har ej studerats kliniskt, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationen av	Om samtidig administrering av vorikonazol och tolvaptan inte kan undvikas rekommenderas

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	tolvaptan signifikant.	sänkt dos av tolvaptan.
<p>Immunsuppressiva medel [CYP3A4-substrat]</p> <p>Sirolimus (2 mg engångsdos)</p> <p>Ciklosporin (hos stabila njur- transplanterade patienter som fick permanent ciklosporin- behandling)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-faldigt Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-faldigt</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221 %</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och sirolimus är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med ciklosporin rekommenderas att ciklosporindosen halveras och att nivåerna av ciklosporin följs noga. Förhöjda ciklosporinnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. <u>När behandling med vorikonazol avbryts ska ciklosporinnivån följas noga och dosen ökas efter behov.</u></p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med takrolimus rekommenderas att takrolimusdosen reduceras till en tredjedel av den ursprungliga dosen och att nivåerna av takrolimus följs noga. Förhöjda takrolimusnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. <u>När behandling med vorikonazol avbryts ska takrolimusnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</u></p>
<p>Långverkande opiater [CYP3A4-substrat]</p> <p>Oxikodon (10 mg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Oxikodon C_{max} ↑ 1,7-faldigt Oxikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-faldigt</p>	<p>Reducerad dos av oxikodon och andra långverkande opiater som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) ska övervägas. Noggrann övervakning av opiatrelaterade biverkningar kan bli nödvändig.</p>
<p>Metadon (32-100 mg QD) [CYP3A4-substrat]</p>	<p>R-metadon (aktivt) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivt) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUC_{τ} ↑ 103 %</p>	<p>Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av metadon, inkluderande QTc- förlängning rekommenderas. Sänkning av metadondosen kan bli nödvändig.</p>

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

Läkemedel <i>[Interaktionsmekanism]</i>	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Andra HIV-proteashämmare (t.ex. sakvinavir, amprenavir, nelfinavir)* <i>[CYP3A4-substrat och -hämmare]</i>	Har ej studerats kliniskt. <i>In vitro</i> -studier visar att vorikonazol kan hämma metabolismen av HIV-proteashämmare och även att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av HIV-proteashämmare.	Noggrann övervakning avseende läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.
Andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) (t.ex. delavirdin, nevirapin)* <i>[CYP3A4-substrat, CYP450-hämmare eller -inducerare]</i>	Har ej studerats kliniskt. <i>In vitro</i> -studier visar att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av NNRTI och att vorikonazol kan hämma metabolismen av NNRTI. Resultaten avseende efavirenz effekt på vorikonazol tyder på att metabolismen av vorikonazol kan induceras av en NNRTI.	Noggrann övervakning avseende läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.
Cimetidin (400 mg BID) <i>[ospecifik CYP450-hämmare samt höjer pH i magsäcken]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Ingen dosjustering
Digoxin (0,25 mg QD) <i>[P-gp-substrat]</i>	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Indinavir (800 mg TID) <i>[CYP3A4-hämmare och -substrat]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Makrolidantibiotika Erytromycin (1 g BID) <i>[CYP3A4-hämmare]</i> Azitromycin (500 mg QD)	Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔ Effekten av vorikonazol på erytromycin och azitromycin är okänd.	Ingen dosjustering
Mykofenolsyra (1 g engångsdos) <i>[UDP-glukuronyltransferas-substrat]</i>	Mykofenolsyra C_{max} ↔ Mykofenolsyra AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Kortikosteroider Prednisolon (60 mg engångsdos) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon C_{\max} ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosjustering Patienter som får långtidsbehandling med vorikonazol och kortikosteroider (inklusive inhalerade kortikosteroider, t.ex. budesonid och intranasala kortikosteroider) bör övervakas noggrant beträffande binjurebarksdysfunktion, både under behandling och när vorikonazol sätts ut (se avsnitt 4.4).
Ranitidin (150 mg BID)[höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol C_{\max} och AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data för behandling av gravida kvinnor med Voriconazole Sandoz saknas.

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

Voriconazole Sandoz ska inte användas under graviditet annat än om nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret.

Kvinnor i fertil ålder

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för vorikonazol hos vuxna baseras på en integrerad säkerhetsdatabas med mer än 2 000 försökspersoner (omfattande 1 603 vuxna patienter i terapeutiska prövningar) och ytterligare 270 vuxna i profylaktiska prövningar. Detta representerar en heterogen population som innefattar patienter med hematologisk malignitet, HIV-infekterade patienter med esofageal candidiasis och

refraktära svampinfektioner, icke-neutropena patienter med candidemi eller aspergillos samt friska frivilliga försökspersoner.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades var synnedsättning, feber, hudutslag, kräkningar, illamående, diarré, huvudvärk, perifert ödem, avvikande leverfunktionsvärden, respiratorisk distress och buksmärtor.

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

Tabell över biverkningar

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

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighet.

Biverkningar rapporterades hos försökspersoner som fått vorikonazol:

Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Sinuit
Mindre vanliga	Pseudomembranös kolit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad (samt cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens	Skivepitelcancer* (inklusive kutan SCC <i>in situ</i> eller Bowens sjukdom)
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Agranulocytos ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi
Mindre vanliga	Benmargssvikt, lymfadenopati, eosinofili
Sällsynta	Disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet
Sällsynta	Anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet	
Mindre vanliga	Binjureinsufficiens, hypotyroidism
Sällsynta	Hypertyroidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Perifert ödem
Vanliga	Hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi
Psykiska störningar	
Vanliga	Depression, hallucinationer, ångest, sömnlöshet, agitation, förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Krampanfall, tremor, parestesi, hypertoni ³ , sömnhet, synkope, yrsel
Mindre vanliga	Hjärnödem, encefalopati ⁴ , extrapyramidalt syndrom ⁵ , perifer

	neuropati, ataxi, hypoestesi, smakrubbning
Sällsynta	Hepatisk encefalopati, Guillain-Barres syndrom, nystagmus
Ögon	
Mycket vanliga	Synnedläggning ⁶
Vanliga	Näthinneblödning
Mindre vanliga	Okulogyr kris, synnervsstörning ⁷ , papillödem ⁸ , sklerit, blefarit, diplopi
Sällsynta	Optisk atrofi, hornhinnegrumling
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Hyperakusi, vertigo, tinnitus
Hjärtat	
Vanliga	Supraventrikulär arytm, takykardi, bradykardi
Mindre vanliga	Kammarflimmer, ventrikulära extrasystolier, supraventrikulär takykardi, ventrikulär takykardi, förlängning av QT-intervallet
Sällsynta	Torsades de pointes, totalt AV-block, grenblock, nodal arytm
Blodkärl	
Vanliga	Hypotoni, flebit
Mindre vanliga	Tromboflebit, lymfangit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Respiratorisk distress ⁹
Vanliga	Akut respiratoriskt distressyndrom, lungödem
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Magsmärtor, illamående, kräkningar, diarré
Vanliga	Dyspepsi, förstoppning, keilit, gingivit
Mindre vanliga	Pankreatit, duodenit, glossit, tungödem, gastroenterit, peritonit
Lever och gallvägar	
Mycket vanliga	Avvikande leverfunktionsvärden
Vanliga	Gulsot, kolestatisk gulsot, hepatit ¹⁰
Mindre vanliga	Leversvikt, förstörd lever, kolekystit, kolelitas
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag
Vanliga	Exfoliativ dermatit, makulopapulösa hudutslag, klåda, alopeci, erytem
Mindre vanliga	Stevens-Johnsons syndrom ⁸ , urtikaria, allergisk dermatit, fototoxicitet, makulärt hudutslag, papulöst hudutslag, purpura, eksem
Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys ⁸ , erytema multiforme, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ⁸ , angioödem, psoriasis, aktinisk keratos*, pseudoporfyri, läkemedelsutslag
Ingen känd frekvens	Kutan lupus erythematosus*, fräknar*, lentigo*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Ryggsmärtor
Mindre vanliga	Artrit
Ingen känd frekvens	Periostit*

Njurar och urinvägar	
Vanliga	Akut njursvikt, hematuri
Mindre vanliga	Tubulär njurnekros, proteinuri, nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber
Vanliga	Bröstmärta, ansiktsödem ¹¹ , asteni, frossa
Mindre vanliga	Influensaliknande sjukdom, reaktion vid infusionsstället
Undersökningar	
Vanliga	Förhöjda blodkreatininvärden
Mindre vanliga	Förhöjt urea, förhöjda kolesterolvärden

*Biverkningar som har identifierats efter godkännandet.

1 Inkluderar febril neutropeni och neutropeni.

2 Inkluderar immunologisk trombocytopen purpura.

3 Inkluderar nackstelhet och stelkramp.

4 Inkluderar hypoxisk-ischemisk encefalopati och metabol encefalopati.

5 Inkluderar akatysi och parkinsonism.

6 Se stycket ”Synnedsättningar” i avsnitt 4.8.

7 Långvarig optisk neurit har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Se avsnitt 4.4.

8 Se avsnitt 4.4.

9 Inkluderar dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.

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

11 Inkluderar periorbitalt ödem, läppödem och munödem.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Synnedsättningar

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

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

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

Hudreaktioner

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

Patienter som får hudutslag ska observeras noga och Voriconazole Sandoz ska sättas ut om hudförändringarna förvärras. Vid framförallt långtidsbehandling har fotosensitivitetsreaktioner rapporterats, såsom fräknar, lentigo och aktinisk keratos (se avsnitt 4.4).

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

Leverfunktionsprover

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

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

Profylax

I en öppen, jämförande, multicenterstudie som jämförde vorikonazol och itraconazol som primärprofylax hos vuxna och tonåriga mottagare av allogent HSCT utan tidigare belagd eller trolig IFI, rapporterades permanent utsättning av vorikonazol på grund av biverkningar hos 39,3 % av försökspersonerna jämfört med 39,6 % av försökspersonerna i itraconazolarmen.

Behandlingsrelaterade leverbiverkningar ledde till permanent utsättning av studieläkemedlet för 50 försökspersoner (21,4 %) som behandlades med vorikonazol och för 18 försökspersoner (7,1 %) som behandlades med itraconazol.

Pediatrik population

Säkerheten för vorikonazol har studerats på 288 barn, 2 till < 12 år gamla (169) och 12 till < 18 år gamla ($n=119$), vilka fick vorikonazol för profylaktisk ($n=183$) eller terapeutisk användning ($n=105$) i kliniska studier. Säkerheten för vorikonazol undersöktes hos ytterligare 158 pediatrika patienter, 2 till < 12 år gamla, i compassionate use program. Sammantaget liknade säkerhetsprofilen för vorikonazol hos barn den som sågs hos vuxna. Hos pediatrika patienter sågs en tendens till högre frekvens av förhöjda leverenzymvärden, rapporterades som biverkningar i kliniska prövningar, jämfört med vuxna (14,2 % förhöjda transaminasvärden hos barn jämfört med 5,3 % hos vuxna). Data efter marknadsintroduktionen tyder på en högre incidens för hudreaktioner (särskilt erytema) i barnpopulationen än hos vuxna. Hos de 22 patienter yngre än två år som behandlades med vorikonazol i ett "compassionate use programme" rapporterades följande biverkningar (för vilka samband med vorikonazol inte kunde uteslutas): fotosensitivitetsreaktion (1), arytm (1), pankreatit (1), förhöjda bilirubinvärden (1), förhöjda leverenzymvärden (1), hudutslag (1) och papillödem (1).

Fall av pankreatit hos barn har rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Det finns ingen känd antidot mot vorikonazol.

Vorikonazol hemodialyseras med en clearance av 121 ml/min.

Vid en överdos kan hemodialys bidra till att avlägsna vorikonazol ur kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Andra behandlade svampinfektioner (ofta med antingen partiellt eller fullständigt svar) inkluderade enstaka fall av infektioner med *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. inklusive *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, och *Trichosporon* spp. inklusive *T. beigeli*.

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

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

Brytpunkter

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

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

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

EUCAST-brytpunkter

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

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

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

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

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

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

⁶ Icke-speciesrelaterade brytpunkter har inte fastställts.

Klinisk erfarenhet

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

Aspergillus-infektioner – effekt hos aspergilluspatienter med dålig prognos

Vorikonazol har fungicid aktivitet mot *Aspergillus* spp. *in vitro*. Förbättrad effekt och överlevnad visades för vorikonazol i förhållande till konventionellt amfotericin B vid primär behandling av akut invasiv aspergillos i en öppen, randomiserad multicenterstudie av 277 immunsupprimerade patienter vid behandling i 12 veckor. Vorikonazol administrerades intravenöst med en laddningsdos på 6 mg/kg var 12:e timme under de första 24 timmarna följt av en underhållsdos på 4 mg/kg var 12:e timme i minst 7 dagar. Behandlingen kunde sedan överföras till den orala formuleringen med en dos på 200 mg var 12:e timme. Mediantiden för iv-behandlingen med vorikonazol var 10 dagar (intervall 2-85 dagar). Efter iv-behandling med vorikonazol var mediandurationen för oral behandling med vorikonazol 76 dagar (intervall 2-232 dagar).

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

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

Studierna inkluderade cerebral, sinus-, pulmonell och disseminerad aspergillos hos patienter med benmärgstransplantat och solida organtransplantat, hematologisk malignitet, cancer och AIDS.

Candidemi hos patienter utan neutropeni

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

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

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

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

Allvarliga behandlingsresistenta *Candida*-infektioner

Studien inkluderade 55 patienter med allvarliga behandlingsresistenta systemiska *Candida*-infektioner (inklusive disseminerad candidemi, och andra invasiva *Candida*-infektioner) där tidigare antimykotisk behandling, framförallt med flukonazol, hade varit ineffektiv. Klinisk effekt sågs hos 24 patienter (15 fullständiga, 9 partiella svar). Vid infektioner av flukonazolresistenta non-*albicans*-arter, sågs klinisk effekt hos 3/3 *C. krusei* (fullständiga svar) och 6/8 *C. glabrata* (5 fullständiga, 1 partiellt svar). Dessa kliniska data stöds av inkomplett information om känsligheten.

Scedosporium- och *Fusarium*-infektioner

Vorikonazol visades ha effekt mot följande sällsynta svamp patogener:

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

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

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

Primärprofylax av invasiva svampinfektioner – Effekt hos mottagare av HSCT utan tidigare belagd eller trolig IFI

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

Framgångsfrekvens och sekundära effektmått visas i tabellen nedan.

Studiens effektmått	Vorikonazol N=224	Itraconazol N=241	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (KI)	P-värde
Framgång dag 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Framgång dag 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Slutfört minst 100 dagars profylax med studieläkemedlet	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Överlevde till dag 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107

Utvecklade belagd eller trolig IFI före dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Utvecklade belagd eller trolig IFI före dag 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Utvecklade belagd eller trolig IFI under profylax med studieläkemedlet	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Primärt effektmått i studien

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

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

AML

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

* Studiens primära effektmått

** Användning av en marginal på 5 %, likvärdighet visas.

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

Myeloablative konditioneringsregimer

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

* Studiens primära effektmått

** Användning av en marginal på 5 %, likvärdighet visas.

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

Sekundärprofylax av IFI – Effekt hos HSCT-mottagare med tidigare belagd eller trolig IFI

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

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

Behandlingsduration

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

Pediatrisk population

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

behandling, varav 17 ingick i MITT-effektanalyserna. För patienterna med IA var den totala globala svarsfrekvensen 64,3 % (9/14) efter 6 veckor, den globala svarsfrekvensen var 40 % (2/5) för patienterna i åldrarna 2 till < 12 år och 77,8 % (7/9) för patienterna i åldrarna 12 till < 18 år. För patienterna med ICC var den globala svarsfrekvensen vid EOT 85,7 % (6/7) och för patienterna med EC var den globala svarsfrekvensen 70 % (7/10) vid EOT. Den totala svarsfrekvensen (ICC i kombination med EC) var 88,9 % (8/9) för patienterna i åldrarna 2 till < 12 år och 62,5 % (5/8) för patienterna i åldrarna 12 till < 18 år.

Kliniska studier av QTc-intervall

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

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

Distribution

Vorikonazols distributionsvolym vid steady-state uppskattas till 4,6 L/kg, vilket tyder på en omfattande distribution till vävnad. Plasmaproteinbindningen uppskattas till 58 %. Prover på cerebrospinalvätska från 8 patienter i visade detekterbara koncentrationer av vorikonazol hos samtliga patienter.

Metabolism

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

Den interindividuella variabiliteten för vorikonazols farmakokinetik är hög.

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

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

Eliminering

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

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

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

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Kön

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

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

Äldre

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

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

Pediatrisk population

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

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

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

Exponeringen för vorikonazol hos majoriteten av ungdomarna var jämförbar med den hos vuxna som fått samma dosering. Dock har en lägre exponering för vorikonazol observerats hos vissa yngre ungdomar med låg kroppsvikt jämfört med hos vuxna. Det är troligt att dessa patienter kan metabolisera vorikonazol på ett liknande sätt som barn än som vuxna. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys bör ungdomar i åldern 12–14 år som väger mindre än 50 kg få barn doser (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade dosering av vorikonazol tyder på att levern är målorganet. Levotoxicitet inträffade vid plasmaexponering liknande den som uppnås vid terapeutiska doser hos människa, liksom för andra antimykotiska preparat Hos råttor, mus och hund inducerade vorikonazol också små binjurförändringar. Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet eller karcinogen potential visade inga särskilda risker för människa.

I reproduktionsstudier visades vorikonazol vara teratogent hos råttor och embryotoxiskt hos kanin vid systemisk exponering jämförbar med den erhållen hos människa vid terapeutiska doser. I den pre- och postnatale utvecklingsstudien av råttor vid exponering som var lägre än den erhållen hos människa vid terapeutiska doser, förlängde vorikonazol tiden för dräktighet och förlossningsarbete, och gav dystoki med maternell mortalitet och reducerad perinatal överlevnad för ungarna som konsekvens. Effekterna på förlossningen är troligen medierade av speciesspecifika mekanismer, såsom sänkt östradiolnivå, och stämmer överens med de effekter som observerats för andra antimykotiska preparat av azoltyp. Administrering av vorikonazol medförde ingen försämring av fertiliteten hos han- eller honråttor vid exponeringar liknande dem som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Pregelatiniserad majsstärkelse
Kroskarmellosnatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdragering:

HPMC2910/hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna packas i PVC/PVDC/Alu blister och sätts i en kartong.
Förpackningsstorlekar: 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500, 1 000 filmdragerade tabletter.

De filmdragerade tablettorna packas i en HDPE burk med barnsäkert skruvlock och sätts i en kartong.
Förpackningsstorlekar: 30, 50, 56, 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30659

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.06.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.02.2022