

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VFEND 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 200 mg vorikonatsolia.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg vorikonatsolia. Käyttöönvalmistettu liuos on laimennettava ennen antoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 221 mg natriumia.

Yksi injektioampulli sisältää 3200 mg syklodekstriiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten: valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VFEND on laajakirjoinen triatsoleihin kuuluva sienilääke, ja sen käyttöaiheet aikuisille ja ≥ 2 -vuotiaalle 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.

VFENDiä tulisi annostella pääasiallisesti potilaille, joilla on progressiivisia, mahdollisesti henkeä uhkaavia infektiota.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

VFEND-infuusion enimmäisnopeudeksi suositellaan 3 mg/kg tunnissa 1–3 tunnin aikana.

VFENDistä on saatavana myös seuraavat lääkemuodot: 50 mg ja 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ja 40 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten.

Hoito

Aikuiset

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

Tarkemmat annostusta koskevat ohjeet on annettu oheisessa taulukossa:

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

*Myös 15-vuotiaat ja tätä vanhemmat potilaat

Hoidon kesto

Hoidon keston tulee olla niin lyhyt kuin mahdollista potilaan kliinisen ja mykologisen vasteen mukaan. Jos pitkäaikainen altistus kestää yli 180 päivää (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainon huolellista arviointia on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annoksen muuttaminen (Aikuiset)

Jos potilas ei siedä laskimonsisäistä hoitoa annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, annos on pienennettävä 3 mg:aan/kg kahdesti vuorokaudessa.

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

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

Profylaktisessa käytössä, ks. alla.

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

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

Suosittelut annostus on seuraava:

	Laskimoon	Suun kautta
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-vuotiasta) ja 26 nuorta (12–<17-vuotiasta), joiden immuniteetti oli heikentynyt □

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

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

Annoksen muuttaminen (2–<12-vuotiaat lapsipotilaat ja nuoret (12-14-vuotiaat, jotka painavat <50 kg)
Jos potilaan hoitovaste ei ole riittävä, i.v.-annosta voidaan lisätä vaiheittain 1 mg/kg:n välein. Jos potilas ei siedä hoitoa, vähennä i.v.-annosta vaiheittain 1 mg/kg:n välein.

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

Profylaksia aikuisilla ja lapsilla

Profylaksia tulee aloittaa kantasolujen siirtopäivänä ja sitä voidaan jatkaa korkeintaan 100 päivää. Profylaksian tulee olla mahdollisimman lyhyt invasiivisen sieni-infektion (IFI) kehittymisen riskin mukaan määriteltynä neutropeniana tai immunosuppressiona. Sitä saa jatkaa enintään 180 päivää siirron jälkeen, mikäli immunosuppressio jatkuu tai ilmenee käänteishyljintäsairaus (GvHD) (ks. kohta 5.1).

Annostus

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

Profylaksian kesto

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

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

Seuraavat ohjeet koskevat sekä hoitoa että profylaksiaa:

Annoksen muuttaminen

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

Annoksen muuttaminen samanaikaisessa annostelussa muiden lääkkeiden kanssa

Rifabutiinia tai fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannosta suurennetaan annokseen 5 mg/kg laskimoon kahdesti vuorokaudessa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

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

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Laskimoon annettavan VFENDin apuaine syklodekstriini akkumuloituu kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min) sairastavilla potilailla. Näille potilaille tulisikin antaa vorikonatsolia suun kautta, ellei potilaalle saatavan hyödyn takia ole tarpeellista käyttää laskimoon annosteltavaa vorikonatsolia. Näiden potilaiden seerumin kreatiinipitoisuuksia on tarkkailtava huolellisesti, ja jos sen nousua tapahtuu, tulisi harkita oraaliseen vorikonatsolihoitoon siirtymistä (ks. kohta 5.2).

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

VFENDin apuaineen syklodekstriinin puhdistuma on 55 ml/min hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Kohonneet maksan toimintakoearvot ja kliiniset merkit maksavaurioista, kuten ikterus ovat liittyneet vorikonatsoliin ja sitä tulee käyttää vain, jos hoidosta saatava hyöty on suurempi kuin mahdollinen haitta. Potilaita, joilla on vakavaa maksan vajaatoimintaa, on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

VFEND-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisille potilaille ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

VFEND on käyttöön valmistettava ja laimennettava (ks. kohta 6.6) ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon. Ei bolus-injektiona.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Tavanomaisen vorikonatsoliannoksen samanaikainen anto efavirensiannoksen 400 mg kerran vuorokaudessa tai tätä suuremman kanssa on vasta-aiheista, koska näillä annoksilla efavirensi pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia merkittävästi terveillä tutkimushenkilöillä. Vorikonatsoli suurentaa myös merkittävästi efavirensin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5; pienet annokset ks. kohta 4.4).

Samanaikainen anto suuren ritonaviiriannoksen (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, koska suuri ritonaviiriannos pienentää plasman vorikonatsolipitoisuuksia merkittävästi terveillä tutkimushenkilöillä (ks. kohta 4.5; pienet annokset, ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

Vorikonatsolin samanaikainen anto lurasidonin kanssa, koska lurasidonialtistuksen merkittävä lisääntyminen voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia (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 VFENDiä potilaille, joilla on ollut yliherkkyysreaktio jollekin atsoliyhdisteelle (ks. myös kohta 4.8).

Hoidon kesto

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

Sydän- ja verisuonivaikutukset

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

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

Infusointiin liittyvät reaktiot

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

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vakavia maksareaktioita vorikonatsolihoiton aikana (mukaan lukien kliininen maksatulehdus, kolestaasi ja fulminantti maksan vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtava). Maksareaktioita on havaittu esiintyvän ensisijaisesti potilailla, joilla on jokin muu vakava perussairaus (lähinnä hematologinen maligniteetti). Ohimeneviä maksareaktioita, kuten maksatulehduksia ja ikterusta on esiintynyt potilailla, joilla ei ole muita tunnistettavia riskitekijöitä. Maksan häiriöt ovat yleensä korjaantuneet, kun hoito on lopetettu (ks. kohta 4.8).

Maksan toiminnan seuraaminen

VFENDiä saavia potilaita tulee seurata tarkasti maksatoksisuuden varalta. Maksan toiminnan arviointi laboratoriotestein (etenkin ASAT ja ALAT) tulee sisällyttää kliiniseen hoitoon VFEND-hoitoa aloitettaessa sekä ainakin viikottain ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Hoidon keston tulisi olla mahdollisimman lyhyt, mutta jos hoitoa kuitenkin jatketaan hyöty-riskiarvion perusteella (ks. kohta 4.2), seurantatiheys voidaan harventaa kuukausittaiseksi, jos maksan toimintakokeissa ei ole muutoksia.

Jos maksan toimintakokeiden arvot nousevat ilmeisen korkeiksi, VFEND-hoito tulee keskeyttää, ellei lääkärin arviointi potilaalle hoidosta koituvista hyödyistä ja riskeistä anna aihetta jatkuvaan käyttöön.

Sekä lasten että aikuisten maksan toimintaa tulee seurata.

Vakavat ihohaittavaikutukset

- Fototoksisuus

Lisäksi VFEND-hoitoon on liittynyt fototoksisuutta ja siihen liittyviä reaktioita, kuten pisamia, pigmenttiläiskiä ja aktiivista keratoosia, ja pseudoporfyriaa.

Ihoreaktioiden/toksisuuden riski saattaa kasvaa, kun samanaikaisesti käytetään valoherkistäviä aineita (esim. metotreksaattia jne.). On suositeltavaa, että kaikki potilaat, mukaan lukien lapset, välttävät altistumista suoralle auringonvalolle VFEND-hoidon aikana ja käyttävät suojaavaa vaatetusta ja korkean suojakertoimen aurinkovoidetta.

- Ihon levyepiteelikarsinooma

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

- Vaikeat ihon haittavaikutukset

Vorikonatsolin käytössä on raportoitu vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien 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, VFEND-hoito on lopetettava.

Lisämunaistapahtumat

Atsoleita, kuten vorikonatsolia saaneilla potilailla on raportoitu korjautuvaa lisämunaisten vajaatoimintaa. Lisämunaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, jotka saavat atsoleita samanaikaisesti annettujen kortikosteroidien kanssa tai ilman niitä. Potilailla, jotka saavat atsoleita ilman kortikosteroideja, lisämunaisten vajaatoiminta liittyy steroidogeneesiin suoraan estymiseen atsolien vaikutuksesta. Kortikosteroideja käyttävillä potilailla kortikosteroidien metabolian estyminen vorikonatsoliin liittyvän CYP3A4:n estymisen vaikutuksesta voi johtaa kortikosteroidien liialliseen määrään ja lisämunaisten

vajaatoimintaan (ks. kohta 4.5). Cushingin oireyhtymää, jota voi seurata lisämunuaisten vajaatoiminta, on myös raportoitu potilailla, jotka saavat vorikonatsolia samanaikaisesti annettujen kortikosteroidien kanssa.

Pitkäaikaishoitoa vorikonatsolilla ja kortikosteroideilla (mukaan lukien inhaloitavat kortikosteroidit, esim. budesonidi ja nenään annettavat kortikosteroidit) saavia potilaita pitää seurata lisämunuaiskuoren toimintahäiriöiden havaitsemiseksi sekä hoidon aikana että vorikonatsolin käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.5). Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos heille tulee Cushingin oireyhtymän tai lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkejä ja oireita.

Pitkäkestoinen hoito

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

Ihon levyepiteelikarsinoomaa (mukaan lukien ihon levyepiteelikarsinoomaa *in situ* eli Bowenin tautia) on raportoitu pitkäaikaisen VFEND-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Elinsiirtopotilailla on raportoitu ei-infektioperäistä luukalvotulehdusta, johon on liittynyt kohonneita fluoridin ja alkaalisen fosfaatin pitoisuuksia. Jos potilaalle kehittyy luukalvotulehdukseen sopivaa luustokipua ja radiologisia muutoksia, VFEND-hoidon keskeyttämistä on harkittava monitieteellisen konsultaation jälkeen (ks. kohta 4.8).

Näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset

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

Munuaishaittavaikutukset

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

Munuaisten toiminnan seuraaminen

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

Haiman toiminnan seuraaminen

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

Pediatriiset 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 annettun vorikonatsolin biologinen hyötyosuus saattaa kuitenkin olla rajoittunut 2–<12-vuotiailla lapsipotilailla, joilla on imeytymishäiriö ja ikäisekseen erittäin alhainen ruumiinpaino. Tällöin suositellaan vorikonatsolin antoa laskimoon.

- Ihon levyepiteelikarsinooma

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

Profylaksia

Hoitoon liittyvien haittavaikutusten yhteydessä (maksatoksisuus, vakavat ihoreaktiot mukaan lukien fototoksisuus ja ihon levyepiteelikarsinooma, vakavat tai pitkittyneet näköhäiriöt ja periostiitti), vorikonatsoliin hoidon keskeyttämistä ja vaihtoehtoisten antimykoottien käyttöä on harkittava.

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 saatavat hyödyt ole haittoja suurempia (ks. kohta 4.5).

Efavirensi (CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti)

Kun vorikonatsolia annetaan yhdessä efavirensin kanssa, vorikonatsoliannos on suurennettava 400 mg:aan 12 tunnin välein ja efavirensiannos on pienennettävä 300 mg:aan 24 tunnin välein (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Glasdegibi (CYP3A4-substraatti)

Vorikonatsolin samanaikaisen käytön odotetaan lisäävän plasman glasdegibipitoisuuksia ja lisäävän QTc-ajan pitenemisen riskiä (ks. kohta 4.5). Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan säännöllistä EKG-seuranta.

Tyrosiinikinaasin estäjät (CYP3A4-substraatti)

Vorikonatsolin samanaikaisen käytön niiden tyrosiinikinaasin estäjien kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä, odotetaan lisäävän plasman tyrosiinikinaasin estäjän pitoisuuksia ja haittavaikutusten riskiä. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan tyrosiinikinaasin estäjän annoksen pienentämistä ja tarkkaa kliinistä seuranta (ks. kohta 4.5).

Rifabutiini (voimakas CYP450-induktori)

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

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

Vorikonatsolin ja pienen ritonaviiriannoksen (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaista antoa on vältettävä, jollei hyöty-riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä potilaalle (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Everolimuusi (CYP3A4-substraatti, P-glykoproteiinin substraatti)

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

Metadoni (CYP3A4-substraatti)

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

Lyhytvaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatit)

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

Pitkävaikutteiset opiaatit (CYP3A4-substraatti)

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

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

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

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 221 mg natriumia per injektioipullo, mikä vastaa 11 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Syklodekstriinit

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten, sisältää syklodekstriinejä (yksi injektioipullo sisältää 3200 mg syklodekstriinejä, mikä vastaa 20 ml:aan käyttökuntoon saatettuna pitoisuutta 160 mg/ml, ks. kohdat 2 ja 6.1), jotka voivat vaikuttaa vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden ominaisuuksiin (kuten toksisuuteen). Syklodekstriinien turvallisuuskohdat on huomioitu lääkevalmisteen tuotekehityksen ja turvallisuusarvioinnin aikana.

Koska syklodekstriinit erittyvät munuaisten kautta, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voi esiintyä syklodekstriinin kertymistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Taulukko yhteisvaikutuksista

Vorikonatsolin ja muiden lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset on listattu jäljempänä olevaan taulukkoon. Nuolen suunta pohjautuu kunkin farmakokineettisen parametrin osalta geometrisen keskiarvon 90 %:n luottamusväliin seuraavasti, kun parametri on luottamusvälialueen 80–125 % sisällä (\leftrightarrow), sen alle (\downarrow) tai sen yli (\uparrow). Huomautusmerkki (*) ilmaisee kaksisuuntaista interaktiota. AUC_{τ} tarkoittaa pitoisuus-aika-käyrän alla olevaa pinta-alaa annostusvälillä, AUC_t käyrän alla olevaa pinta-alaa nollapisteestä havaittavaan mittaustulokseen ja $AUC_{0-\infty}$ käyrän alla oleva pinta-alaa nollapisteestä äärettömyyteen.

Yhteisvaikutukset on esitetty taulukossa seuraavassa järjestyksessä: vasta-aiheiset, annostuksen muuttamista ja huolellista kliinistä ja/tai biologista seuranta vaativat ja lopuksi ne, joilla ei ole farmakokineettistä

merkitystä, mutta joilla saattaa olla kliinistä merkitystä tällä terapia-alueella.

Lääke <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Astemitsoli, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, terfenadiini ja ivabradiini <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, näiden lääkkeiden pitoisuuden nousu plasmassa voi johtaa QT _c -ajan pitenemiseen ja harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaan.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Karbamatsepiini ja pitkävaikutteiset barbituraatit (mm. fenobarbitaali, mefobarbitaali) <i>[voimakkaita CYP450-induktoreja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, on todennäköistä, että karbamatsepiini ja pitkävaikutteiset barbituraatit pienentävät vorikonatsolin pitoisuutta plasmassa merkittävästi.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Efavirentsi (ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä) <i>[CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti]</i> Efavirentsi 400 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 200 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa* Efavirentsi 300 mg kerran vuorokaudessa annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa*	Efavirentsi C _{max} ↑ 38 % Efavirentsi AUC _τ ↑ 44 % Vorikonatsoli C _{max} ↓ 61 % Vorikonatsoli AUC _τ ↓ 77 % Verrattuna efavirentsiin 600 mg kerran vuorokaudessa Efavirentsi C _{max} ↔ Efavirentsi AUC _τ ↑ 17 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C _{max} ↑ 23 % Vorikonatsoli AUC _τ ↓ 7 %	Vorikonatsolin tavanomaiset annokset efavirentsin (vähintään 400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolia voi antaa samanaikaisesti efavirentsin kanssa, jos vorikonatsolin ylläpitoannosta suurennetaan 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja efavirentsin annosta pienennetään 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, efavirentsin alkuperäinen annos on palautettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Torajyväalkaloidit (mm. ergotamiini ja dihydroergotamiini) <i>[CYP3A4-substraatteja]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa torajyväalkaloidien pitoisuutta plasmassa ja johtaa ergotismiin.	Vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3)
Lurasidoni <i>[CYP3A-substraatti]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi lurasidonin pitoisuutta plasmassa.	Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)
Naloksegoli <i>[CYP3A4-substraatti]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi naloksegolin pitoisuutta plasmassa.	Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
<p>Rifabutiini [voimakas CYP450-induktori]</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 350 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↓ 69 % Vorikonatsoli AUC_τ ↓ 78 %</p> <p>Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↓ 4 % Vorikonatsoli AUC_τ ↓ 32 %</p> <p>Rifabutiini C_{max} ↑ 195 % Rifabutiini AUC_τ ↑ 331 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 104 % Vorikonatsoli AUC_τ ↑ 87 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä ellei saatava hyöty ylitä riskiä.</p> <p>Vorikonatsolin laskimoon annettavaa ylläpitoannosta voidaan suurentaa määrään 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai suun kautta annettava ylläpitoannosta 200 mg:sta 350 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 4.2).</p> <p>Täydellisen verenkuvan ja rifabutiiniin liittyvien hättävien vaikutusten (esim. uveittiin) huolellista seuranta suositellaan annettaessa rifabutiinia samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa.</p>
<p>Rifampisiini (600 mg kerran vuorokaudessa) [voimakas CYP450-induktori]</p>	<p>Vorikonatsoli C_{max} ↓ 93 % Vorikonatsoli AUC_τ ↓ 96 %</p>	<p>Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Ritonaviiri (proteasainestäjä) [voimakas CYP450-induktori, CYP3A4-estäjä ja -substraatti]</p> <p>Suuri annos (400 mg kahdesti vuorokaudessa)</p> <p>Pieni annos (100 mg kahdesti vuorokaudessa)*</p>	<p>Ritonaviiri C_{max} ja AUC_τ ↔ Vorikonatsoli C_{max} ↓ 66 % Vorikonatsoli AUC_τ ↓ 82 %</p> <p>Ritonaviiri C_{max} ↓ 25 % Ritonaviiri AUC_τ ↓ 13 % Vorikonatsoli C_{max} ↓ 24 % Vorikonatsoli AUC_τ ↓ 39 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja suurten ritonaviiriannosten (vähintään 400 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Vorikonatsolin ja pienten ritonaviiriannosten (100 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikaista antoa on vältettävä, jollei potilaan hyöty-riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.</p>
<p>Mäkikuisma [CYP450-induktori, P-glykoproteiinin induktori] 300 mg kolmesti vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 400 mg:n kerta-annoksen kanssa)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Vorikonatsoli AUC_{0-∞} ↓ 59 %</p>	<p>Vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3)</p>

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Tolvaptaani [CYP3A-substraatti]	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi tolvaptaanin pitoisuutta plasmassa.	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.
Flukonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa) [CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä]	Vorikonatsoli C_{max} ↑ 57 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 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 vorikonatsolin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa)*	Vorikonatsoli C_{max} ↓ 49 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoiini C_{max} ↑ 67 % Fenytoiini AUC_{τ} ↑ 81 % Verrattuna vorikonatsoliin 200 mg kahdesti vuorokaudessa Vorikonatsoli C_{max} ↑ 34 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 39 %	Vorikonatsolin ja fenytoiinin samanaikaista käyttöä tulee välttää, elleivät saatavat hyödyt ole haittoja suurempia. Plasman fenytoiinipitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan. Fenytoiinia voidaan antaa samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa, jos vorikonatsolin laskimoon annettava ylläpitoannos suurennetaan määrään 5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai suun kautta annettava ylläpitoannos 200 mg:sta 400 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (alle 40 kg painavilla potilailla 100 mg:sta 200 mg:aan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohta 4.2).

Lääke <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
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.
Flukloksasilliini <i>[CYP450-induktori]</i>	Vorikonatsolin pitoisuuden merkittävästä pienenemisestä plasmassa on tehty ilmoituksia.	Jos vorikonatsolin ja flukloksasilliinin samanaikaista antoa ei voida välttää, on seurattava vorikonatsolin tehon mahdollista häviämistä (esim. lääkeainepitoisuuden seurannan avulla); vorikonatsoliannoksen suurentaminen voi olla tarpeen.
Glasdegibi <i>[CYP3A4- substraatti]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa plasman glasdegibipitoisuuksia ja lisää QTc-ajan pitenemisen riskiä.	Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan säännöllistä EKG-seurantaa (ks. kohta 4.4).
Tyrosiinikinaasin estäjät (mm. aksitinibi, bosutinibi, kabotsantinibi, seritinibi, kobimetinibi, dabrafenibi, dasatinibi, nilotinibi, sunitinibi, ibrutinibi, ribosiklibi) <i>[CYP3A4-substraatit]</i>	Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi lisätä CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien tyrosiinikinaasin estäjien pitoisuuksia plasmassa.	Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, suositellaan tyrosiinikinaasin estäjän annoksen pienentämistä ja tarkkaa kliinistä seurantaa (ks. kohta 4.4).
Antikoagulantit Varfariini (30 mg:n kerta-annos annettuna samanaikaisesti vorikonatsolin 300 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa) <i>[CYP2C9-substraatti]</i> Muut suun kautta annettavat kumariinit (mm. 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.	Protrombiininajan 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.

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
<p>Bentsodiatsepiinit [CYP3A4-substraatteja] Midatsolaami (0,05 mg/kg kerta-annos laskimoon)</p> <p>Midatsolaami (7,5 mg kerta- annos suun kautta)</p> <p>Muut bentsodiatsepiinit (mm. triatsolaami, alpratsolaami)</p>	<p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa midatsolaamin $AUC_{0-\infty}$ \uparrow 3,7-kertaisesti</p> <p>Riippumattomassa julkaistussa tutkimuksessa midatsolaamin C_{max} \uparrow 3,8-kertaisesti midatsolaami $AUC_{0-\infty}$ \uparrow 10,3- kertaisesti</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien bentsodiatsepiinien pitoisuuksia plasmassa ja johtaa sedatiivisen vaikutuksen pidentymiseen.</p>	<p>Bentsodiatsepiiniannoksen pientämistä on harkittava.</p>

Lääke [Yhteisvaikutusmekanismi]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
<p>Immuunivastetta vähentävät lääkkeet [CYP3A4-substraatteja]</p> <p>Sirolimuusi (2 mg:n kerta-annos)</p> <p>Everolimuusi [myös P-gp-substraatti]</p> <p>Siklosporiini (voinniltaan vakailta munuaissiirtopotilailla, jotka saavat jatkuvaa siklosporiinihoitoa)</p> <p>Takrolimuusi (0,1 mg/kg, kerta-annos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa</p> <p>Sirolimuusi C_{max} ↑ 6,6-kertainen Sirolimuusi $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-kertainen</p> <p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta plasmassa.</p> <p>Siklosporiini C_{max} ↑ 13 % Siklosporiini AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimuusi C_{max} ↑ 117 % Takrolimuusi AUC_t ↑ 221 %</p>	<p>Vorikonatsolin ja sirolimuusin samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> <p>Vorikonatsolin ja everolimuusin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska vorikonatsoli todennäköisesti suurentaa merkittävästi everolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).</p> <p>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan siklosporiinia jo käytävillä potilailla, on suositeltavaa pienentää siklosporiiniannos puoleen entisestä ja seurata siklosporiinipitoisuutta tarkkaan. Siklosporiinipitoisuuden suurenemiseen on liittynyt munuaistoksisuutta. <u>Kun vorikonatsolihoito lopetetaan, on siklosporiinipitoisuutta seurattava tarkasti ja annosta suurennettava tarpeen mukaan.</u></p> <p>Kun vorikonatsolihoito aloitetaan takrolimuusia jo 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>

Lääke [<i>Yhteisvaikutusmekanismi</i>]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
Pitkävaikutteiset opiaatit [<i>CYP3A4-substraatteja</i>] Oksikodoni (10 mg:n kerta-annos)	Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Oksikodoni C_{max} ↑ 1,7-kertainen Oksikodoni $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-kertainen	Oksikodonin ja muiden pitkävaikutteisten CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. hydrokodonin) annoksen pienentämistä on harkittava. Potilaan tiivis seuranta opiaattien käyttöön liittyvien haittavaikutusten varalta voi olla tarpeen.
Metadoni (32–100 mg kerran vuorokaudessa) [<i>CYP3A4-substraatti</i>]	R-metadoni (aktiivinen) C_{max} ↑ 31 % R-metadoni (aktiivinen) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadoni C_{max} ↑ 65 % S-metadoni AUC_{τ} ↑ 103 %	Potilaan tiivistä seurantaa metadoniin liittyvien haittavaikutusten ja toksisuuden, myös QTc-ajan pitenemisen, varalta suositellaan. Metadoniannosta voi olla tarpeen pienentää.
Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID:t) [<i>CYP2C9-substraatteja</i>] 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 %	Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä suositellaan tiivistä seurantaa 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 omepratsolia, omepratsoliannoksen puolittamista suositellaan.
Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet* [<i>CYP3A4-substraatti, CYP2C19-estäjä</i>] Noretisteroni/etinyyliestradioli (1 mg/0,035 mg kerran vuorokaudessa)	Etinyyliestradioli C_{max} ↑ 36 % Etinyyliestradioli AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteroni C_{max} ↑ 15 % Noretisteroni AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonatsoli C_{max} ↑ 14 % Vorikonatsoli AUC_{τ} ↑ 46 %	Suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin liittyviä haittavaikutuksia suositellaan seurattavan vorikonatsoliin liittyvien haittavaikutusten lisäksi.

Lääke [<i>Yhteisvaikutusmekanismi</i>]	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
<p>Lyhytvaikutteiset opiaatit [<i>CYP3A4-substraatteja</i>]</p> <p>Alfentaniili (20 mikrog/kg, kerta-annos samanaikaisesti naloksonin kanssa)</p> <p>Fentanyyli (5 mikrog/kg, kerta-annos)</p>	<p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Alfentaniili AUC_{0-∞} ↑ 6-kertainen</p> <p>Riippumattomassa, julkaistussa tutkimuksessa Fentanyyli AUC_{0-∞} ↑ 1,34-kertainen</p>	<p>Alfentaniilin, fentanyylin ja muiden lyhytvaikutteisten, rakenteeltaan alfentaniilin kaltaisten, ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien opiaattien (esim. sufentaniilin) annoksen pienentämistä on harkittava.</p> <p>Potilaan pidempää ja tiiviimpää seuranta-aikaa ja muiden opiaatteihin liittyvien hättävien vaikutusten varalta suositellaan.</p>
<p>Statiinit (esim. lovastatiini) [<i>CYP3A4-substraatteja</i>]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien statiinien pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa rhabdomyolysiin.</p>	<p>Jos vorikonatsolin ja CYP3A4:n metaboloimien statiinien samanaikaista antoa ei voida välttää, statiiniannoksen pienentämistä on harkittava.</p>
<p>Sulfonyyliureat (mm. tolbutamidi, glipitsidi ja glyburidi) [<i>CYP2C9-substraatteja</i>]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa sulfonyyliureoiden pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa hypoglykemiaa.</p>	<p>Veren glukoosipitoisuuden tarkkaa seuranta-aikaa suositellaan. Sulfonyyliureoiden annoksen pienentämistä on harkittava.</p>
<p>Vinka-alkaloidit (mm. vinkristiini ja vinblastiini) [<i>CYP3A4-substraatteja</i>]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi suurentaa vinka-alkaloidien pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa neurotoksisuutta.</p>	<p>Vinka-alkaloidien annoksen pienentämistä on harkittava.</p>
<p>Muut HIV-proteasainestäjät (mm. sakinaviiri, amprenaviiri ja nelfinaviiri)* [<i>CYP3A4-substraatteja ja -estäjiä</i>]</p>	<p>Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että vorikonatsoli voi estää HIV-proteasainestäjien metaboliaa ja HIV-proteasainestäjät voivat myös estää vorikonatsolin metaboliaa.</p>	<p>Potilasta on seurattava tarkasti minkä tahansa ilmenevän lääketoksisuuden ja/tai tehon menetyksen varalta, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.</p>
<p>Muut ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI:t) (mm. delavirdiini, nevirapiini)* [<i>CYP3A4-substraatteja, -estäjiä tai CYP450-induktoreja</i>]</p>	<p>Asiaa ei ole tutkittu kliinisesti. <i>In vitro</i> -tutkimukset osoittavat, että NNRTI-lääkkeet voivat estää vorikonatsolin metaboliaa ja vorikonatsoli voi estää NNRTI-lääkkeiden metaboliaa. Löydökset efavirensin vaikutuksesta vorikonatsoliin viittavat siihen, että NNRTI-lääkkeet voivat indusoida vorikonatsolin metaboliaa.</p>	<p>Potilasta on seurattava tarkasti minkä tahansa ilmenevän lääketoksisuuden ja/tai tehon menetyksen varalta, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.</p>
<p>Tretinoiini [<i>CYP3A4-substraatti</i>]</p>	<p>Vaikka asiaa ei ole tutkittu, vorikonatsoli voi lisätä tretinoiinipitoisuuksia ja lisätä hättävien vaikutusten riskiä (pseudotumor cerebri, hyperkalsemia).</p>	<p>Tretinoiinin annoksen muuttamista suositellaan vorikonatsolihoitoa aikana ja sen lopettamisen jälkeen.</p>

Lääke <i>[Yhteisvaikutusmekanismi]</i>	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutokset (%)	Samanaikaista antoa koskevat suositukset
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-glukuronyyli-transferaasisubstraatti]</i>	Mykofenolihappo C_{max} ↔ Mykofenolihappo AUC_t ↔	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 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) <i>[suurentaa mahalaukun pH:ta]</i>	Vorikonatsoli C_{max} ja AUC_{τ} ↔	Ei annoksen muuttamista

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

VFENDin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavana riittävästi tietoa.

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

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää aina käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

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 yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Vorikonatsolia saaneilla koehenkilöillä raportoidut haittavaikutukset:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		sinuiitti	pseudomembra- noottinen koliitti		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		levyepiteeli- karsinooma (mukaan lukien ihon levyepiteeli- karsinooma <i>in situ</i> eli Bowenin tauti)*,**			
Veri ja imukudos		agranulosytoosi ¹ , pansytopenia, trombositopenia ² , leukopenia, anemia	luuytimen vajaatoiminta, lymfadenopatia, eosinofilia	disseminoitunut intravaskulaari- nen koagulaatio	
Immuuni- järjestelmä			yliherkkyys	anafylaksiaa muistuttava reaktio	
Umpieritys			lisämunuaisen vajaatoiminta, kilpirauhasen vajaatoiminta	kilpirauhasen liikatoiminta	
Aineenvaihdun- ta ja ravitsemus	ääreisturvotus	hypoglykemia, hypokalemia, hyponatremia			
Psyykkiset häiriöt		masennus, aistiharhat, ahdistuneisuus, unettomuus, agitaatio, sekavuustila			
Hermosto	päänsärky	kouristukset, pyörtyminen, vapina, lisääntynyt lihaskäntäisyys ³ , tuntoharhat, uneliaisuus, heitehuimaus	aivoedeema, enkefalopatia ⁴ , extrapyramidaa- liset oireet ⁵ , perifeerinen neuropatia, ataksia, hypestesia, dysgeusia	hepaattinen enkefalopatia, Guillain–Barrén oireyhtymä, nystagmus	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Silmät	näön heikkeneminen ⁶	verkkokalvo- verenvuoto	näköhermon häiriö ⁷ , papilledeema ⁸ , okulogyyrinen kriisi, kaksoiskuvat, kovakalvon- tulehdus, luomitulehdus	näköhermon surkastuminen, sarveiskalvon samentuminen	
Kuulo ja tasapainoelin			kuulon äkillinen heikkeneminen, huimaus, korvien soiminen		
Sydän		supraventriku- laariset rytmihäiriöt, takykardia, bradykardia	kammiovärinä, kammiolisä- lyönnit, kammiotaky- kardia, pidentynyt QT- aika EKG:ssä, supraventriku- laarinen takykardia	kääntyvien kärkien kammiotaky- kardia, täydellinen eteis- kammiokatkos, haarakatkos, nodaalirytmä	
Verisuonisto		matala verenpaine, laskimotulehdus	tromboflebiitti, lymfangiitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	hengitys- vaikeudet ⁹	äkillinen hengitys- vajaosire- yhtymä (ARDS), keuhkoedeema			
Ruoansulatus- elimistö	ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi	huulitulehdus, ruoansulatus- häiriöt, ummetus, gingiviitti	vatsakalvo- tulehdus, haimatulehdus, kielen turvotus, pohjukaissuoli- tulehdus, gastroenteriitti, kielitulehdus		
Maksa ja sappi	epänormaali maksan toimintakoe	keltaisuus, kolestaattinen keltaisuus, maksatulehdus ¹⁰	maksan vajaatoiminta, hepatomegalia, sappirakko- tulehdus, sappikivitauti		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma	eksfoliatiivinen dermatiitti, hiustenlähtö, makulopapuläärinen ihottuma, kutina, eryteema, fototoksinen reaktio**	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁸ , purppura, nokkosihottuma, allerginen dermatiitti, papulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, ekseema	toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁸ , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) ⁸ , angioedeema, aktiivinen keratoosi*, pseudoporfyria, erythema multiforme, psoriaasi, toistopunoittuma	kutaaninen lupus erythematosus*, pisamat*, pigmenttiläiskät*
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu	niveltulehdus, luukalvon tulehdus*,**		
Munuaiset ja virtsatiet		akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria	munuaistiehyiden kuolio, proteinuria, munuaistulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume	rintakipu, kasvojen turvotus ¹¹ , voimattomuus, vilunväristykset	infuusiokohdan reaktio, influenssan kaltaiset oireet		
Tutkimukset		suurentunut veren kreatiniiniarvo	suurentunut veren urea-arvo, suurentunut veren kolesteroliarvo		

*Markkinoille tulon jälkeen havaittu hättäväikutus

**Esiintymistiheys perustuu havainnoivaan tutkimukseen, jossa on käytetty ruotsalaisista toissijaisista tietolähteistä saatua reaaliaikaisen maailman dataa.

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.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Näön heikkeneminen

Vorikonatsolihoitoon liittyvä näön heikkeneminen (mukaan lukien näön sumeneminen, valonarkuus, kloropsia, kromatopsia, värisokeus, syanopsia, silmän häiriö, valorenkaiden näkeminen, hämäräsokeus, oskillopsia, fotopsia, välkepälvi, 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 palautuivat täysin vorikonatsolin lopettamisen jälkeen.

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

Ihoreaktiot

Ihoreaktiot olivat hyvin yleisiä vorikonatsolia käyttävillä potilailla kliinisissä tutkimuksissa, mutta näillä potilailla oli vakavia perussairauksia, ja he saivat samanaikaisesti myös monia muita lääkevalmisteita. Suurin osa ihottumista oli lieviä tai kohtalaisia. Potilailla on esiintynyt VFEND-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, VFEND-hoito on lopetettava. Valoherkkyysoireita, kuten pisamia, pigmenttiläiskä ja aktiinista 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 VFEND-hoitoa. Mekanismi ei ole selvillä (ks. kohta 4.4).

Maksan toimintakokeet

Vorikonatsolin yhdistetyissä hoito- ja profylaksiakäyttöä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa transaminaasien nousun ($> 3 \times$ 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 toimintakoeepoikkeavuudet saattavat liittyä suurehkoihin plasmapitoisuuksiin ja/tai annoksiin. Suurin osa näistä poikkeavuuksista hävisi joko hoidon aikana annosta muuttamatta tai annoksen muuttamisen jälkeen, joskus vasta hoidon lopettamisen jälkeen.

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

Infusointiin liittyvät reaktiot

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

Profylaksia

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

Pediatriset potilaat

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Vorikonatsolille ei tunneta vastalääkettä.

Vorikonatsolin puhdistuma on 121 ml/min hemodialyysissä. Syklodekstriinin puhdistuma on 55 ml/min hemodialyysissä. Yliannostustapauksessa hemodialyysi voi edistää vorikonatsolin ja syklodekstriinin poistumista elimistöstä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, triatsolijohdokset, ATC-koodi: J02A C03

Vaikutustapa

Vorikonatsoli on triatsolisienilääke. Vorikonatsolin ensisijainen vaikutustapa on sienien P450-sytokromista riippuvan 14 α -lanosterolidemetylaation esto, joka on ergosterolin biosynteesille välttämätön vaihe. 14 α -metyylisterolien akkumulaatio korreloi ergosterolin häviämiseen sienien soluseinämästä ja voi olla vastuussa vorikonatsolin antifungaalisesta tehosta. Vorikonatsolin on osoitettu olevan selektiivisempi sienien sytokromi-P450-entsyymeille kuin erilaisille nisäkkäiden sytokromi-P450-entsyymijärjestelmille.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde

Kymmenessä hoitotutkimuksessa yksittäisten koehenkilöiden plasmapitoisuuksien mediaani oli 2 425 ng/ml (kvartiilivälin pituus (IQR) oli 1 193–4 380 ng/ml) ja maksimiplasmapitoisuuden mediaani 3 742 ng/ml (kvartiilivälin pituus oli 2 027–6 302 ng/ml). Näissä tutkimuksissa plasman keski-, maksimi- ja minimivorikonatsolipitoisuuden ja tehon välille ei löydetty positiivista korrelaatiota, eikä tätä suhdetta ole tutkittu profylaksiatutkimuksissa.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Vorikonatsolilla on laajakirjoinen antifungaalinen *in vitro* -vaikutus *Candida*-lajeja vastaan (mukaan lukien flukonatsolille resistentti *C. krusei* ja *C. 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 tehokkuus (määriteltynä täydellisenä tai osittaisena vasteena) on osoitettu seuraavia patogeeneja vastaan: *Aspergillus* spp., myös *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., myös *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ja *C. tropicalis* ja osittain *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* ja *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., myös *S. apiospermum*, *S. prolificans* sekä *Fusarium* spp.

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

In vitro -aktiivisuutta kliinisiä isolaatteja vastaan on havaittu seuraavien patogeenien osalta: *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. ja *Histoplasma capsulatum*. Useimpien kantojen kasvun estoon tarvittava vorikonatsolipitoisuus on ollut 0,05–2 mikrog/ml.

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

Raja-arvot

Ennen hoitoa on otettava näytteet sieniviljelyä ja muita asiaankuuluvia laboratoriotutkimuksia varten (serologia, histopatologia), jotta taudinaiheuttaja voidaan eristää ja tunnistaa. Hoito voidaan aloittaa ennen kuin viljelyjen ja muiden laboratoriotutkimusten tulokset ovat tiedossa, mutta kun nämä tulokset ovat saatavilla, infektion hoitoa on muutettava tarpeen mukaan.

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

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

EUCASTin raja-arvot

Candida- ja Aspergillus-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 infektioihin saatiin 76 %:n kliininen vaste, kun MIC-arvot olivat pienemmät tai samat kuin epidemiologiset raja-arvot. Näin ollen villityypin *C. albicans*-, *C. dubliniensis*-, *C. parapsilosis*- ja *C. tropicalis* -populaatit 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 kappaleessa joko täydellisellä tai osittaisella vasteella.

Aspergillus-infektiot – tehokkuus huonon ennusteen aspergilloosipotilailla

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

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

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

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

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

Kandidemia potilailla, joilla ei ole neutropeniaa

Avoin vertailututkimus osoitti vorikonatsolin tehon kandidemian ensisijaisena hoitomuotona verrattuna amfoterisiini B -hoitoon ja sen jälkeiseen flukonatsolihoitoon. Tutkimukseen osallistui 370 yli 12-vuotiasta potilasta, joilla oli todettu kandidemia mutta ei neutropeniaa. Näistä potilaista 248:aa hoidettiin vorikonatsolilla. Yhdeksällä vorikonatsolilla hoidetulla tutkimushenkilöllä ja viidellä amfoterisiini B:lla ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetulla tutkimushenkilöllä oli lisäksi mykologisesti vahvistettu syvä kudosisinfektio. Tutkimuksesta poissuljettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavat. Hoidon mediaanikesto oli molemmissa hoitoryhmissä 15 vuorokautta. Primaarisessa analyysissä tuloksellinen hoitovaste määriteltiin infektion kaikkien kliinisten merkkien ja oireiden häviämiseksi/lievittymiseksi ja *Candidan* häviämiseksi verestä ja infektoituneista syvistä kudoksista 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Hoitovastetta arvioi tutkimuslääkevalmisteelle sokkoutettu tietojenseurantatoimikunta (Data Review Committee). Hoito katsottiin epäonnistuneeksi, jos potilaita ei arvioitu 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Tässä analyysissä vaste oli tuloksellinen 41 prosentilla potilaista molemmissa hoitoryhmissä.

Sekundaarisessa analyysissä, jossa hyödynnettiin tietojenseurantatoimikunnan tuoreinta arviointia (hoidon päätyttyä tai 2, 6 tai 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä), tuloksellinen vaste saavutettiin 65 prosentilla vorikonatsolipotilaista ja 71 prosentilla amfoterisiini B:lla ja sen jälkeen flukonatsolilla hoidetuista potilaista.

Seuraavassa taulukossa on esitetty tutkijan arvioinnit hoidon tuloksellisuudesta eri arviointiajankohtina.

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

Vakavat, refraktoriset *Candida*-infektiot

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

(5 täydellistä ja 1 osittainen vaste) infektiosta. Rajoitetut herkkyystutkimustulokset tukevat tutkimustuloksia kliinisestä tehosta.

Scedosporium- ja Fusarium-infektiot

Vorikonatsoli todettiin tehokkaaksi seuraavia harvinaisia patogeenisiä sieniä vastaan:

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

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

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

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

Vorikonatsolia verrattiin itrakonatsoliin primaarisena profylaksina avoimessa vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla ja nuorilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla, joilla ei ollut osoitettua tai todennäköistä invasiivista sieni-infektiota (IFI). Onnistuminen määriteltiin kykyä jatkaa profylaksia tutkimuslääkkeellä 100 vuorokautta HSCT:n jälkeen (ilman >14 päivän keskeytystä) ja elossaololla ilman osoitettua tai todennäköistä IFI:ä 180 vuorokautta HSCT:n jälkeen. Modifioitun hoitoaikkeen väestöryhmään (modified intent-to-treat, MITT) kuului 465 allogeenisen HSCT:n saanutta, joista 45 %:lla oli AML. Kaikista potilaista 58 % oli myeloablaatio-hoito-ohjelmissa.

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

Onnistumisprosentit ja muut sekundaariset päätepiisteet näkyvät alla olevassa taulukossa.

Tutkimuksen päätepiisteet	Vorikonatsoli n=224	Itrakonatsoli n=241	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)	p-arvo
Onnistuminen päivänä 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0.0002**
Onnistuminen päivänä 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0.0006**
Lopetti vähintään 100 päivän profylaksian jälkeen	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0.0015
Elossa päivänä 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0.9107
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n päivään 180 mennessä	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0.5390
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n päivään 100 mennessä	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0.4589
Kehitti osoitetun tai todennäköisen IFI:n tutkimuslääkityksen aikana	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0.0813

* Tutkimuksen primaari päätepiiste

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

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

AML

Tutkimuksen päätepiestet	Vorikonatsoli n=98	Itrakonatsoli n=109	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – Päivä180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Onnistuminen päivänä 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

*Tutkimuksen primaari päätepiste

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

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

Myeloablatiiviset hoito-ohjelmat

Tutkimuksen päätepiestet	Vorikonatsoli n=125	Itrakonatsoli n=143	Ero osuuksissa ja 95 %:n luottamusväli (CI)
Läpimurto-IFI – Päivä180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Onnistuminen päivänä 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

*Tutkimuksen primaari päätepiste

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

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

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

Vorikonatsolia verrattiin itrakonatsoliin sekundaarisena profylaksina avoimessa ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa aikuisilla allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirteen (HSCT) saajilla, joilla oli aikaisempi osoitettu tai todennäköinen invasiivinen sieni-infektio (IFI). Primaari päätepiste oli osoitetun tai todennäköisen IFI:n esiintymistiheys ensimmäisen vuoden aikana HSCT:n jälkeen. MITT-ryhmässä oli 40 potilasta, joilla oli aikaisempi IFI, joista 31 oli aspergilloosia, 5 kandidiaasia ja 4 muuta IFI:ä. Tutkimuslääkeprofylaksian mediaaniaika oli 95,5 vuorokautta MITT-ryhmässä.

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

Hoidon kesto

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

Pediatriset potilaat

Kahdessa prospektiivisessä, avoimessa, ei-vertailevassa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa vorikonatsolihoitoa sai 53 lapsipotilasta (2–<18-vuotiaita). Yhteensä 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 yhdistettyinä) oli 88,9 % (8/9) 2–<12-vuotiailla ja 62,5 % (5/8) 12–<18-vuotiailla.

QTc-aikaa koskevat kliiniset tutkimukset

Plasebokontrolloidussa, satunnaistetussa ja vaihtovuoroisessa terveillä vapaaehtoisilla suoritetussa kerta-annostutkimuksessa arvioitiin kolmen suun kautta annetun vorikonatsoliannoksen ja ketokonatsolin vaikutusta QTc-aikaan. QTc:n keskimääräinen pidentyminen plasebosovitetusta lähtötasosta oli 800, 1 200 ja 1 600 mg:n vorikonatsoliannosten jälkeen vastaavasti 5.1, 4.8 ja 8.2 ms, ja 7.0 ms 800 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc ei pidentynyt ≥ 60 millisekuntia lähtötasosta. Yhdenkään tutkittavan henkilön QTc ei ylittänyt potentiaalisesti kliinisesti merkittävää 500 millisekunnin kynnystä

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiset farmakokineettiset piirteet

Vorikonatsolin farmakokinetiikkaa on hahmoteltu terveillä henkilöillä, erityisryhmillä ja potilailla. Annettaessa suun kautta 200 mg tai 300 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan potilaille, jotka ovat vaarassa saada aspergilloosin (lähinnä imukudoksen tai verta muodostavan kudoksen maligniteetin vuoksi), havaitut farmakokineettiset ominaisuudet eli nopea ja johdonmukainen imeytyminen, kumuloituminen ja ei-lineaarinen farmakokinetiikka olivat vastaavat kuin mitä terveillä koehenkilöillä oli havaittu.

Vorikonatsolin farmakokinetiikka ei ole lineaarista sen metabolian kyllästymisen vuoksi. Annosta suurennettaessa pitoisuus suurenee suhteellisesti enemmän kuin annos. On arvioitu, että suun kautta otettavan annoksen suurentaminen 200 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 300 mg:aan kahdesti vuorokaudessa suurentaisi altistuksen keskimäärin (AUC_{τ}) 2,5-kertaiseksi. Suun kautta otettavalla ylläpitoannoksella 200 mg (tai alle 40 kg painavilla potilailla ylläpitoannoksella 100 mg) saavutetaan vastaava vorikonatsolialtistus kuin laskimonsisäisellä annoksella 3 mg/kg. Suun kautta otettavalla ylläpitoannoksella 300 mg (tai alle 40 kg painavilla potilailla ylläpitoannoksella 150 mg) saavutetaan vastaava altistus kuin laskimonsisäisellä annoksella 4 mg/kg. Annettaessa suosituksen mukaisia kyllästysannoksia laskimoon tai suun kautta, vakaan tilan pitoisuuksia lähellä olevat plasmapitoisuudet saavutetaan ensimmäisten 24 tunnin kuluessa. Ilman kyllästysannosta kumuloitumista tapahtuu jatkuvan annon yhteydessä kahdesti vuorokaudessa annosteltaessa, ja vakaan tilan vorikonatsolipitoisuus saavutetaan suurimmalla osalla viimeistään kuudentena päivänä.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

Yksilöiden välinen vaihtelu vorikonatsolin farmakokinetiikassa on huomattava.

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

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

Eliminaatio

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

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

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

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

Iäkkäät

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

Kliinisissä tutkimuksissa ei annostusta säädetty iän perusteella. Plasman pitoisuuksien todettiin olevan suhteessa ikään. Vorikonatsolin turvallisuusprofiili nuorilla ja iäkkäillä potilailla oli samanlainen eikä iäkkäiden potilaiden annostusta niin 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 vastavaasti lasten i.v.-annos 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa oli vertailukelpoinen aikuisten i.v.-annokseen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Lasten ennustettu kokonaisaltistus suun kautta otetun ylläpitoannoksen 9 mg/kg (enintään 350 mg) kahdesti vuorokaudessa jälkeen oli vertailukelpoinen aikuisten arvoon suun kautta otetun annoksen 200 mg kahdesti vuorokaudessa jälkeen. Vorikonatsolin altistus i.v.-annoksella 8 mg/kg on noin 2-kertainen verrattuna suun kautta otettuun annokseen 9 mg/kg.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Laskimoon annettavan lääkemuodon apuaineen, syklodekstriinin, kumuloitumista havaittiin kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiinipitoisuus > 2,5 mg/dl) sairastavilla potilailla (Katso 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 antoa koskevassa tutkimuksessa AUC_{τ} oli samanlainen koehenkilöillä, joilla oli kohtalainen maksakirroosi (Child-Pugh B), kun vorikonatsolia annettiin ylläpitoannoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa kuin koehenkilöillä, joilla oli normaali maksan toiminta annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Farmakokinetiikkaa koskevaa tietoa ei ole potilaista, joilla on vaikea maksakirroosi (Child-Pugh C) (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvalla annoksella tehtyjen toksisuustutkimusten perusteella maksa on vorikonatsolin kohde-elin. Kuten muillakin sienilääkkeillä, maksatoksisuutta ilmeni, kun plasmapitoisuudet olivat samansuuruisia kuin ihmisillä hoitoannoksia käytettäessä saavutettavat. Rotilla, hiirillä ja koirilla vorikonatsoli aiheutti myös lisämunuaisissa vähäisiä muutoksia. Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistä koskevissa tutkimuksissa vorikonatsoli osoittautui teratogeeniseksi rotilla ja embryotoksiseksi kaneilla samoilla systeemisillä altistuksilla kuin saadaan ihmisillä käytetyillä hoitoannoksilla. Rotilla pre- ja postnataalikehitystä koskevassa tutkimuksessa, jossa käytettiin pienempiä altistuksia kuin saadaan ihmisillä

käytetyillä hoitoannoksilla, vorikonatsoli pitkitti tiineyttä ja synnytystä ja aiheutti dystokiaa ja siitä johtuvia emon kuolemia sekä heikensi poikasten perinataalista eloonjäämistä. Synnytykseen vaikuttavat tekijät välittyvät luultavasti lajispesifisten mekanismien, kuten estradiolipitoisuuden pienenemisen kautta, ja ovat yhdenmukaisia muilla atsoliantimykooteilla havaittujen vaikutusten kanssa. Vorikonatsolin anto ei aiheuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyden heikentymistä ihmisen hoitoannoksia vastaavilla altistustasoilla.

Prekliiniset tiedot VFENDin apuaineesta syklodekstriinistä viittaavat siihen, että toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa tärkeimmät vaikutukset olivat virtsateiden epiteelin vakuolisoituminen ja makrofagien aktivoituminen maksassa ja keuhkoissa. Koska GPMT (Guinea pig maximisation test) tulos oli positiivinen, tulisi lääkkeen määrääjien olla tietoisia laskimoon annettavan lääkemuodon mahdollisesti allergiaa aiheuttavasta ominaisuudesta. Tavanomaiset genotoksisuus- ja lisääntymistutkimukset apuaine syklodekstriinillä eivät osoittaneet vaaraa ihmiselle. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty syklodekstriinillä. Syklodekstriinissä olevan epäpuhtauden on osoitettu olevan alkyloiva, mutageeninen aine, ja sen karsinogeenisuudesta jyrksijöille on osoitusta. Tätä epäpuhtautta tulisi pitää potentiaalisesti karsinogeenisenä myös ihmisille. Edellä mainitun johdosta laskimoon annettavan hoidon ei tulisi kestää kauemmin kuin 6 kuukautta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sulfobutyylieetteribeetasyklodekstriinatrium (SBECD)

6.2 Yhteensopimattomuudet

VFENDiä ei saa antaa samaan laskimolinjaan eikä kanyyliin, jolla annetaan samanaikaisesti muita laskimonsisäisiä tuotteita. Pussi on tarkistettava infuusion päättymisen varmistamiseksi. Kun VFEND-infuusio on päättynyt, linjaa voidaan käyttää muiden laskimonsisäisten tuotteiden antoon.

Verivalmisteet ja elektrolyyttikonsentraattien lyhytkestoinen infuusio:

Elektrolyyttihäiriöt, kuten hypokalemia, hypomagnesemia ja hypokalsemia, on korjattava ennen vorikonatsolihoitoa aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). VFENDiä ei saa antaa samanaikaisesti verivalmisteiden eikä elektrolyyttikonsentraattien lyhytkestoisen infuusion kanssa edes erillisiä laskimolinjoja pitkin.

Täydellinen parenteraalinen ravitsemus:

Täydellistä parenteraalista ravitsemusta *ei* tarvitse keskeyttää VFENDin annon ajaksi, mutta tällaiset ravintovalmisteet on annettava erillistä laskimolinjaa pitkin. Jos potilaalle infusoidaan parenteraalista ravintoa moniluumenkatetrin kautta, on täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen käytettävä valmiste annettava eri portin kautta kuin VFEND.

VFENDiä ei saa laimentaa 4,2-prosenttisella natriumbikarbonaatti-infusionesteellä. Yhteensopivuudesta muilla pitoisuuksilla ei ole tietoa.

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

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Mikrobiologisesta syystä käyttöön valmistettu konsentraatti on käytettävä heti. Mikäli käyttöön valmistettua konsentraattia ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla

eivätkä saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa (jääkaapissa), ellei valmistus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu 24 tuntiin asti 2 °C–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Käyttökuntoon saattamaton injektiopullo ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaasta tyyppin I lasista valmistettu 30 ml:n injektiopullo, jossa on kumitulppa ja muovisinetti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten valmistetaan käyttöön lisäämällä 19 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä tai 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä, jolloin saadaan ruiskuun vedettävissä oleva 20 ml määrä kirkasta 10 mg/ml vorikonatsolia sisältävää konsentraattia. Älä käytä VFEND-injektiopulloa, jos tyhjiö ei vedä liuotinta injektiopullon sisään. On suositeltavaa käyttää tavallista 20 ml:n (ei automaattista) injektioruiskua, jotta steriilin injektioneiteisiin käytettävän veden tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen tarkka määrä (19,0 ml) taataan. Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten ja käyttämätön liuos tulee hävittää. Vain kirkkaat, partikkelittomat liuokset tulee käyttää.

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

Käyttöön valmistettu liuos voidaan laimentaa seuraavilla infuusionesteillä:

Natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneite
Yhdistetty natriumlaktaatti-infuusioneste
5 % glukoosi- ja Ringerin laktaatti-infuusioneste
5 % glukoosi- ja 0,45 % natriumkloridi-infuusioneste
5 % glukoosi-infuusioneste
5 % glukoosi- ja 20 mekv kaliumkloridi-infuusioneste
0,45 % natriumkloridi-infuusioneste
5 % glukoosi- ja 0,9 % natriumkloridi-infuusioneste

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

Tarvittavat määrät VFEND-konsentraattia 10 mg/ml

Ruumiinpaino (kg)	Tarvittava VFEND-konsentraatin (10 mg/ml) määrä:				
	3 mg/kg annos (injektiopulloja)	4 mg/kg annos (injektiopulloja)	6 mg/kg annos (injektiopulloja)	8 mg/kg annos (injektiopulloja)	9 mg/kg annos (injektiopulloja)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Pakkausselosteen lopussa on lisätietoja terveydenhuollon ammattilaisille valmisteen käytöstä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/212/025

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.3.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.2.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.9.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.