1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 200 mg vorikonazol.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 10 mg vorikonazol. Etter rekonstituering er ytterligere fortynning nødvendig før administrering.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hvert hetteglass inneholder opptil 69 mg natriumhydroksid for justering av pH.
Hvert hetteglass inneholder 2660 mg syklodekstrin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt eller nesten hvitt lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voriconazole Fresenius Kabi er et bredspektret triazolantimykotikum med følgende indikasjoner hos voksne og barn fra og med 2 år:

- Behandling av invasiv aspergillose.
- Behandling av candidemi hos ikke-nøytropene pasienter.
- Behandling av flukonazolresistente, alvorlige, invasive *Candida*-infeksjoner (inkludert *C. krusei*).
- Behandling av alvorlige soppinfeksjoner forårsaket av *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

Voriconazole Fresenius Kabi skal primært administreres til pasienter med progressive, mulig livstruende infeksjoner.

Profylakse mot invasive soppinfeksjoner hos høyrisikopasienter som har gjennomgått allogen, hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Elektrolyttforstyrrelser som f.eks. hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi skal overvåkes og om nødvendig korrigeres, før igangsetting og under behandling med vorikonazol (se pkt. 4.4).

Det anbefales at Voriconazole Fresenius Kabi administreres med en maksimal hastighet på 3 mg/kg/time over 1-3 timer.

Vorikonazol er også tilgjengelig i 50 mg og 200 mg filmdrasjerte tabletter og i 40 mg/ml pulver til oral oppløsning.

Behandling

Voksne
Behandlingen må startes med spesifisert startdoseregime enten som intravenøs Voriconazole Fresenius Kabi eller oral vorikonazol for å oppnå plasmakonsentrasjoner tilnærmet steady state på dag 1. På grunn av høy oral biotilgjengelighet (96 %, se pkt. 5.2), er bytte mellom intravenøs og oral administrering mulig når dette er klinisk indisert.

Detaljert informasjon vedrørende anbefalt dosering er gitt i følgende tabell:

	Intravenøst	**Oralt**	
		Pasienter som veier 40 kg og mer*	Pasienter som veier mindre enn 40 kg*
Startdoseregime (de første 24 timene)	6 mg/kg hver 12. time	400 mg hver 12. time	200 mg hver 12. time
Vedlikeholdsdose (etter de første 24 timene)	4 mg/kg to ganger daglig	200 mg to ganger daglig	100 mg to ganger daglig

*Dette gjelder også pasienter som er 15 år og eldre.

Behandlingsvarighet
Behandlingsvarigheten bør være så kort som mulig, avhengig av pasientens kliniske og mykologiske respons. Langtidseksponering for vorikonazol utover 180 dager (6 måneder) krever grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1). Kliniske data for å fastslå sikkerhet ved intravenøst administrert hydroksypropylbetadeks ved langtidsbehandling er begrenset (se pkt. 5.2).

Dosejustering (voksne)
Hvis pasienten ikke tolererer intravenøs behandling med 4 mg/kg to ganger daglig, reduseres dosen til 3 mg/kg to ganger daglig.

Dersom pasientens respons på behandlingen er utilstrekkelig, kan vedlikeholdsdosen økes til 300 mg to ganger daglig, administrert oralt. For pasienter som veier mindre enn 40 kg, kan den orale dosen økes til 150 mg to ganger daglig.

Hvis pasienten ikke tolererer behandling med en høyere dose, reduseres den orale dosen trinnvis med 50 mg av gangen til en vedlikeholdsdose på 200 mg to ganger daglig (eller 100 mg to ganger daglig for pasienter som veier mindre enn 40 kg).

Ved bruk som profylakse, se nedenfor.

Barn (2 til <12 år) og yngre ungdommer med lav kroppsvekt (12 til 14 år og <50 kg)
Vorikonazol bør doseres som til barn, da metabolismen av vorikonazol hos disse yngre ungdommene kan være mer lik metabolismen hos barn enn hos voksne.

Anbefalt doseringsregime er som følger:

	Intravenøst	**Oralt**
Startdoseregime (de første 24 timene)	9 mg/kg hver 12. time	Ikke anbefalt
Vedlikeholdsdose (etter de første 24 timene)	8 mg/kg to ganger daglig	9 mg/kg to ganger daglig (maksimal dose på 350 mg to ganger daglig)

Merk: Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse hos 112 immunkompromitterte pediatriske pasienter i alderen 2 til <12 år og 26 immunkompromitterte ungdommer i alderen 12 til <17 år.

Det anbefales å starte behandlingen med intravenøst regime, og oralt regime bør kun vurderes etter at det foreligger signifikant klinisk forbedring. Merk at en intravenøs dose på 8 mg/kg vil gi vorikonazoleksponering som er ca. 2 ganger høyere enn en oral dose på 9 mg/kg.

All annen ungdom (12 til 14 år og ≥50 kg, 15 til 17 år uavhengig av kroppsvekt)
Vorikonazol doseres som til voksne.

Dosejustering (barn (2 til <12 år) og yngre ungdommer med lav kroppsvekt (12 til 14 år og <50 kg)
Dersom pasientens respons på behandlingen er utilstrekkelig, kan den intravenøse dosen økes trinnvis med 1 mg/kg av gangen. Dersom pasienten ikke tolererer behandlingen, reduseres den intravenøse dosen trinnvis med 1 mg/kg av gangen.

Bruk hos pediatriske pasienter i alderen 2 til <12 år med nedsatt lever- eller nyrefunksjon er ikke undersøkt (se pkt. 4.8 og 5.2).

Profylakse hos voksne og barn
Profylakse bør initieres på transplantasjonsdagen og kan administreres i opptil 100 dager. Profylakse bør være så kort som mulig, avhengig av risikoen for å utvikle invasive soppinfeksjoner (IFI), som definert ved nøytropeni eller immunsuppresjon. Den kan kun fortsettes i opptil 180 dager etter transplantasjon ved vedvarende immunsuppresjon eller transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) (se pkt. 5.1).

Dosering
Anbefalt doseringsregime for profylakse er det samme som for behandling i de respektive aldersgruppene. Se behandlingstabellene ovenfor.

Profylaksens varighet
Sikkerhet og effekt av vorikonazolbruk utover 180 dager er ikke tilstrekkelig undersøkt i kliniske studier.

Bruk av vorikonazol som profylakse utover 180 dager (6 måneder) krever grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1). Kliniske data for å fastslå sikkerhet ved intravenøst administrert hydroksypropylbetadeks ved langtidsbehandling er begrenset (se pkt. 5.2).

Følgende instruksjoner gjelder både for behandling og profylakse

Dosejustering
Til profylaktisk bruk anbefales ikke dosejusteringer ved manglende effekt eller behandlingsrelaterte bivirkninger. Ved behandlingsrelaterte bivirkninger må seponering av vorikonazol og bruk av alternative antimykotiske midler vurderes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Dosejusteringer ved samtidig administrering
Rifabutin eller fenytoin kan administreres samtidig med vorikonazol dersom vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 5 mg/kg intravenøst to ganger daglig, se pkt. 4.4 og 4.5.

Efavirenz kan gis samtidig med vorikonazol dersom vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og efavirenzdosen reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol avsluttes, skal startdosen av efavirenz gjenopptas (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eldre
Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <50 ml/minutt) akkumuleres det intravenøse hjelpestoffet hydroksypropylbetadeks. Vorikonazol bør administreres oralt til disse pasientene, med mindre en nytte/risiko-vurdering berettiger intravenøs administrering av vorikonazol. Hos disse pasientene bør serumkreatininnivåene overvåkes nøye, og ved økning bør det

vurderes å endre til oral administrering av vorikonazol (se pkt. 5.2). Bruk anbefales ikke hos pasienter som ikke gjennomgår hemodialyse.

Vorikonazol fjernes ved hemodialyse med en clearance på 121 ml/minutt. Fire timer hemodialyse fjerner ikke en tilstrekkelig mengde vorikonazol til å forsvare en dosejustering.

Det intravenøse hjelpestoffet hydroksypropylbetadeks blir fjernet ved hemodialyse med en clearance på 37,5±24 ml/minutt.

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med mild til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B) som får vorikonazol, anbefales standard startdoseregime, men en halvering av vedlikeholdsdosen (se pkt. 5.2).

Vorikonazol er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig kronisk levercirrhose (Child-Pugh C).

Det finnes begrensede data vedrørende sikkerhet av vorikonazol hos pasienter med unormale leverfunksjonsprøver (aspartattransaminase (ASAT), alanintransaminase (ALAT), alkalisk fosfatase (ALP) eller totalbilirubin >5 ganger øvre normalgrense).

Vorikonazol har blitt forbundet med forhøyede verdier i leverfunksjonsprøver og kliniske tegn på leverskade som gulsott, og skal kun brukes til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon hvis nytten oppveier den potensielle risikoen. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon må overvåkes nøye med hensyn til legemiddeltoksisitet (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av vorikonazol hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Kliniske data for å fastslå sikkerhet ved intravenøst administrert hydroksypropylbetadeks hos den pediatriske populasjonen er begrenset.

Administrasjonsmåte

Voriconazole Fresenius Kabi skal rekonstitueres og fortynnes (se pkt. 6.6) før administrering som en intravenøs infusjon. Skal ikke benyttes til bolusinjeksjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av CYP3A4-substratene terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin eller ivabradin, da økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene kan føre til QTc-forlengelse og i sjeldne tilfeller torsades de pointes (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og Johannesurt (prikkperikum), da disse legemidlene sannsynligvis vil redusere plasmakonsentrasjonen av vorikonazol signifikant (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av standarddoser med vorikonazol og efavirenz i doser på 400 mg én gang daglig eller høyere er kontraindisert, da efavirenz ved denne doseringen gir en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av vorikonazol hos friske personer. Vorikonazol gir også en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av efavirenz (se pkt. 4.5, for lavere doser se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av høydose ritonavir (400 mg eller mer to ganger daglig), da ritonavir ved denne doseringen gir en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av vorikonazol hos friske personer (se pkt. 4.5, for lavere doser se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) som er CYP3A4-substrater, da økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene kan føre til ergotisme (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med sirolimus, da vorikonazol sannsynligvis vil gi en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av sirolimus (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol og naloksegol, et CYP3A4-substrat, da økte plasmakonsentrasjoner av naloksegol kan utløse symptomer på opioidabstinens (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol og tolvaptan, da sterke CYP3A4-hemmere slik som vorikonazol fører til signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av tolvaptan (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol og lurasidon, da signifikant økning i lurasidoneksponering vil kunne føre til alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering ved oppstart og under dosetitreringsfase med venetoklaks, da vorikonazol sannsynligvis vil føre til signifikant økning i venetoklaks-plasmakonsentrasjoner og øker risiko for tumorlysesyndrom (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet
Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Voriconazole Fresenius Kabi til pasienter som er overfølsomme overfor andre azoler (se også pkt. 4.8).

Behandlingsvarighet
Behandlingsvarighet ved intravenøs formulering skal ikke være lengre enn 6 måneder (se pkt. 5.3).

Hjerte/kar
Vorikonazol har blitt forbundet med forlengelse av QTc-intervallet. Sjeldne tilfeller av torsades de pointes har forekommet hos pasienter behandlet med vorikonazol og med risikofaktorer i anamnesen, slik som kardiotoksisk kjemoterapi, kardiomyopati, hypokalemi og samtidig bruk av andre legemidler som kan ha vært medvirkende. Vorikonazol skal administreres med forsiktighet til pasienter med potensielle proarytmiske tilstander, slik som:

- Medfødt eller ervervet QTc-forlengelse
- Kardiomyopati, spesielt hvis det foreligger hjertesvikt
- Sinusbradykardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet. Elektrolyttforstyrrelser slik som hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi skal overvåkes og om nødvendig korrigeres, før igangsetting og under behandling med vorikonazol (se pkt. 4.2). En studie med friske frivillige undersøkte effekten på QTc-intervallet ved bruk av enkeltdoser med vorikonazol på opptil 4 ganger høyere enn vanlig daglig dose. Ingen av forsøkspersonene fikk en økning i intervallet som oversteg den potensielt klinisk relevante terskelen på 500 msek (se pkt. 5.1)

Infusjonsrelaterte reaksjoner
Infusjonsrelaterte reaksjoner, hovedsakelig flushing og kvalme, er sett ved intravenøs administrering av vorikonazol. Avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad, må det vurderes hvorvidt behandlingen skal seponeres (se pkt. 4.8).

Levertoksisitet

I kliniske studier har det vært tilfeller av alvorlige leverreaksjoner under behandling med vorikonazol (inkludert klinisk hepatitt, kolestase og fulminant leversvikt, inkludert fatale tilfeller). Tilfeller med leverreaksjoner oppsto primært hos pasienter med alvorlige underliggende medisinske tilstander (hovedsakelig hematologiske maligniteter). Forbigående leverreaksjoner, inkludert hepatitt og gulsott, har forekommet hos pasienter uten andre identifiserbare risikofaktorer. Nedsatt leverfunksjon har vanligvis vært reversibel ved seponering (se pkt. 4.8).

Overvåking av leverfunksjon
Pasienter som får Voriconazole Fresenius Kabi må overvåkes nøye med hensyn til levertoksisitet. Klinisk oppfølging skal omfatte evaluering av laboratorieverdier for leverfunksjonen (spesielt ASAT og ALAT) ved oppstart av behandling med Voriconazole Fresenius Kabi, og minst ukentlig i den første behandlingsmåneden. Behandlingsvarigheten skal være så kort som mulig, men hvis behandlingen fortsetter basert på vurdering av nytte/risiko (se pkt. 4.2), kan overvåkingshyppigheten reduseres til månedlig hvis det ikke er endringer i leverfunksjonsprøvene.

Hvis leverfunksjonsprøvene viser markant forhøyede verdier, skal Voriconazole Fresenius Kabi seponeres, med mindre medisinsk vurdering av nytte/risiko ved behandlingen berettiger fortsatt bruk hos pasienten.

Overvåking av leverfunksjonen skal gjennomføres hos både barn og voksne.

Alvorlige dermatologiske bivirkninger

- *Fototoksisitet*

Vorikonazol har også blitt forbundet med fototoksisitet, inkludert reaksjoner som efelider, lentigo, aktinisk keratose og pseudoporfyri. Det anbefales at alle pasienter, inkludert barn, unngår eksponering for direkte sollys under behandling med Voriconazole Fresenius Kabi, og tar forholdsregler som bruk av beskyttende klær og solkrem med høy solfaktor.

- *Plateepitelkarsinom i huden (SCC)*

Det er rapportert om plateepitelkarsinom i huden (inkludert kutan SCC *in situ*, eller Bowens sykdom) hos pasienter, hvorav noen tidligere har rapportert om fototoksiske reaksjoner. Det bør søkes tverrfaglige råd dersom fototoksiske reaksjoner oppstår. Seponering av vorikonazol og bruk av alternative antimykotiske midler bør vurderes, og pasienten bør henvises til dermatolog. Systematiske og regelmessige dermatologiske vurderinger bør utføres dersom behandling med Voriconazole Fresenius Kabi fortsetter til tross for forekomst av fototoksiskrelaterte lesjoner, slik at eventuelle premaligne lesjoner kan oppdages og behandles tidlig. Voriconazole Fresenius Kabi bør seponeres dersom premaligne hudlesjoner eller plateepitelkarsinomer påvises (se avsnittet nedenfor om Langtidsbehandling).

- *Alvorlige kutane bivirkninger*

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert ved bruk av vorikonazol. Hvis en pasient får utslett skal han/hun overvåkes nøye, og hvis utslettet utvikler seg skal Voriconazole Fresenius Kabi seponeres.

Bivirkninger i binyrene
Det er rapportert reversible tilfeller av binyreinsuffisiens hos pasienter som behandles med azoler, inkludert vorikonazol. Binyreinsuffisiens er rapportert hos pasienter som får azoler med eller uten samtidige kortikosteroider. Hos pasienter som får azoler uten kortikosteroider, er binyreinsuffisiens knyttet til direkte hemming av steroidgenese av azoler. Hos pasienter som tar kortikosteroider, kan vorikonazolassosiert CYP3A4-hemming av metabolismen føre til overskudd av kortikosteroider og binyreundertrykking (se pkt. 4.5). Cushings syndrom med og uten påfølgende binyreinsuffisiens er også rapportert hos pasienter som får vorikonazol samtidig med kortikosteroider.

Pasienter på langvarig behandling med vorikonazol og kortikosteroider (inklusive inhalerte kortikosteroider, f.eks. budesonid og intranasale kortikosterioder) skal følges nøye for nedsatt binyrebarkfunksjon både under behandling og når vorikonazol er seponert (se pkt. 4.5). Pasienter bør instrueres til å søke øyeblikkelig legehjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på Cushings syndrom eller binyreinsuffisiens.

Langtidsbehandling
Langtidseksponering (behandling eller profylakse) utover 180 dager (6 måneder) krever grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet, og legen bør derfor vurdere om eksponeringen for Voriconazole Fresenius Kabi bør begrenses (se pkt. 4.2 og 5.1).

Plateepitelkarsinom i huden (SCC) (inkludert kutan SCC *in situ*, eller Bowens sykdom) har blitt rapportert ved langtidsbehandling med Voriconazole Fresenius Kabi.

Ikke-infeksiøs periostitt med forhøyede nivåer av fluor og alkalisk fosfatase er rapportert hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon. Dersom en pasient utvikler skjelettsmerter og radiologiske funn som er forenlig med periostitt, bør seponering av Voriconazole Fresenius Kabi vurderes etter tverrfaglig diskusjon.

Synsrelaterte bivirkninger
Det er rapportert langvarige synsrelaterte bivirkninger, inkludert uklart syn, optisk nefritt og papilleødem (se pkt. 4.8).

Bivirkninger i nyre og urinveier
Akutt nyresvikt er sett hos alvorlig syke pasienter som behandles med vorikonazol. Pasienter som får vorikonazol behandles sannsynligvis samtidig med nefrotoksiske legemidler og har samtidige tilstander som kan medføre nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.8).

Overvåking av nyrefunksjon
Pasienter skal overvåkes med hensyn til utvikling av unormal nyrefunksjon. Dette bør omfatte evaluering av laboratorieverdier, spesielt serumkreatinin.

Overvåking av pankreasfunksjon
Pasienter, spesielt barn, med risikofaktorer for akutt pankreatitt (f.eks. nylig kjemoterapi, hematopoetisk stamcelletransplantasjon [HSCT]), skal overvåkes nøye under behandling med Voriconazole Fresenius Kabi. Overvåking av amylase eller lipase i serum kan vurderes i slike kliniske situasjoner.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt hos pediatriske pasienter under 2 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.8 og 5.1). Vorikonazol er indisert til pediatriske pasienter fra og med 2 år. Det er observert hyppigere forekomst av økte leverenzymer i den pediatriske populasjonen (se pkt. 4.8). Leverfunksjonen skal overvåkes hos både barn og voksne. Oral biotilgjengelighet kan være begrenset hos pediatriske pasienter fra 2 til <12 år med malabsorpsjon og svært lav kroppsvekt for alderen. I slike tilfeller anbefales intravenøs administrering av vorikonazol.

- *Alvorlige dermatologiske bivirkninger (inkludert SCC)*

Hyppigheten av fototoksiske reaksjoner er høyere i den pediatriske populasjonen. Ettersom det er rapportert en utvikling i retning av SCC, er strenge tiltak for lysbeskyttelse påkrevd hos denne pasientgruppen. Hos barn som får fotoaldringsskader, slik som lentiginer eller efelider, anbefales det å unngå sol. Dermatologisk oppfølging anbefales, selv etter seponering av behandlingen.

Profylakse
Ved behandlingsrelaterte bivirkninger (levertoksisitet, alvorlige hudreaksjoner inkludert fototoksisitet og SCC, alvorlige eller langvarige synsforstyrrelser og periostitt) bør seponering av vorikonazol og bruk av alternative antimykotiske midler vurderes.

Fenytoin (CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor)
Nøye overvåking av fenytoinnivåer anbefales når fenytoin administreres samtidig med vorikonazol. Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin skal unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Efavirenz (CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat)
Når vorikonazol administreres samtidig med efavirenz skal vorikonazoldosen økes til 400 mg hver 12. time og efavirenzdosen skal reduseres til 300 mg hver 24. time (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Glasdegib (CYP3A4-substrat)
Det forventes at samtidig administrasjon av vorikonazol gir økt plasmakonsentrasjon av glasdegib og økt risiko for QTc-forlengelse (se pkt. 4.5). Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales hyppig EKG-overvåking.

Tyrosinkinasehemmere (CYP3A4-substrat)
Det forventes at samtidig administrasjon av vorikonazol og tyrosinkinasehemmere som metaboliseres av CYP3A4, gir økt plasmakonsentrasjon av tyrosinkinasehemmeren og økt risiko for bivirkninger. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales det å redusere dosen av tyrosinkinasehemmeren og gjennomføre tett klinisk oppfølging (se pkt. 4.5).

Rifabutin (potent CYP450-induktor)
Nøye overvåking av totalt blodcelletall og bivirkninger av rifabutin (f.eks. uveitt) anbefales når rifabutin administreres samtidig med vorikonazol. Samtidig bruk av vorikonazol og rifabutin skal unngås med mindre nytten oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Ritonavir (potent CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat)
Samtidig administrering av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg to ganger daglig) skal unngås med mindre en vurdering av nytte/risiko hos pasienten berettiger bruk av vorikonazol (se pkt. 4.3 og 4.5).

Everolimus (CYP3A4-substrat, P-gp-substrat)
Samtidig administrering av vorikonazol og everolimus anbefales ikke, da vorikonazol forventes å gi en signifikant økning i everolimuskonsentrasjoner. Det finnes per i dag ikke tilstrekkelige data til å kunne gi doseringsanbefalinger i slike tilfeller (se pkt. 4.5).

Metadon (CYP3A4-substrat)
Hyppig overvåking av bivirkninger og toksisitet forbundet med metadon, inkludert QTc-forlengelse, anbefales ved samtidig administrering av vorikonazol siden metadonnivåene økte ved samtidig administrering av vorikonazol. Dosereduksjon av metadon kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Korttidsvirkende opiater (CYP3A4-substrat)
Dosereduksjon av alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiater med struktur som ligner alfentanil og som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. sulfentanil), bør vurderes når de administreres samtidig med vorikonazol (se pkt. 4.5). Ettersom halveringstiden for alfentanil blir firedoblet når alfentanil administreres samtidig med vorikonazol, og samtidig bruk av vorikonazol og fentanyl resulterte i en økning i gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ for fentanyl i en uavhengig publisert studie, kan hyppig overvåking med hensyn til opiatrelaterte bivirkninger (inkludert en forlenget periode med respirasjonsovervåking) være nødvendig.

Langtidsvirkende opiater (CYP3A4-substrat)
Dosereduksjon av oksykodon og andre langtidsvirkende opiater som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. hydrokodon) bør vurderes ved samtidig administrering med vorikonazol. Hyppig overvåking med hensyn til opiatrelaterte bivirkninger kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Flukonazol (CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hemmer)
Samtidig administrering av oral vorikonazol og oral flukonazol resulterte i en signifikant økning i C_{max} og AUC_{τ} for vorikonazol hos friske personer. Hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av

vorikonazol og flukonazol som ville eliminert denne effekten er ikke fastslått. Overvåking med hensyn til vorikonazolrelaterte bivirkninger anbefales hvis vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol (se pkt. 4.5).

Natriuminnhold
Dette legemidlet inneholder opptil 69 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 3,45 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Syklodekstriner
Dette legemidlet inneholder 2660 mg syklodekstrin per hetteglass.
Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan det forekomme en akkumulasjon av syklodekstriner (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vorikonazol metaboliseres av, og hemmer aktiviteten til, cytokrom P450-isoenzymene CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4. Hemmere eller induktorer av disse isoenzymene kan henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjonene av vorikonazol. Vorikonazol har potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene til substanser som metaboliseres via disse CYP450-isoenzymene. Dette gjelder særlig for substanser som metaboliseres via CYP3A4, da vorikonazol er en sterk CYP3A4-hemmer, selv om økning i AUC er substratavhengig (se tabell under).

Hvis ikke annet er spesifisert, er interaksjonsstudiene utført med friske voksne menn som fikk gjentatt dosering med oral vorikonazol 200 mg to ganger daglig inntil steady state. Disse resultatene er relevante for andre populasjoner og andre administrasjonsmåter.

Vorikonazol skal administreres med forsiktighet til pasienter som samtidig bruker legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet. Dersom vorikonazol i tillegg potensielt kan øke plasmakonsentrasjonen av substanser som metaboliseres via CYP3A4-isoenzymer (visse antihistaminer, kinidin, cisaprid, pimozid og ivabradin), er samtidig administrering kontraindisert (se nedenfor og pkt. 4.3).

Interaksjonstabell
Interaksjoner mellom vorikonazol og andre legemidler er angitt i tabellen nedenfor. Pilens retning for hver farmakokinetiske parameter er basert på 90 % konfidensintervall for at geometrisk gjennomsnittsratio er innenfor (↔), under (↓) eller over (↑) intervallet 80-125 %. Asterisken (*) indikerer en toveis-interaksjon. AUC_{τ}, AUC_t og $AUC_{0-\tau}$ representerer henholdsvis arealet under kurven for et doseringsintervall, fra tid 0 til tiden med detekterbar måling og fra tid 0 til uendelig.

Interaksjonene i tabellen presenteres i følgende rekkefølge: Kontraindikasjoner, de som krever dosejustering og nøye klinisk og/eller biologisk overvåking, og til sist de som ikke har noen signifikant farmakokinetisk interaksjon, men som kan være av klinisk interesse innenfor dette terapeutiske området.

Legemiddel ***(Interaksjonsmekanisme)***	**Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin og ivabradin *(CYP3A4-substrater)*	Selv om det ikke er undersøkt, kan økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene føre til QTc-forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	**Kontraindisert** (se pkt. 4.3)

Legemiddel ***(Interaksjonsmekanisme)***	**Interaksjon** **Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital, mefobarbital) *(potente CYP450- induktorer)*	Selv om det ikke er undersøkt, vil karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater sannsynligvis redusere plasmakonsentrasjonen av vorikonazol signifikant.	**Kontraindisert** (se pkt. 4.3)
Efavirenz (en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer) *(CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat)* Efavirenz 400 mg én gang daglig administrert sammen med vorikonazol 200 mg to ganger daglig* Efavirenz 300 mg én gang daglig, administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig *	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 % Sammenlignet med efavirenz 600 mg én gang daglig, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %	Bruk av standarddoser med vorikonazol og efavirenzdoser på 400 mg én gang daglig eller høyere er **kontraindisert** (se pkt. 4.3). Vorikonazol kan administreres sammen med efavirenz dersom vedlikeholdsdosen med vorikonazol økes til 400 mg to ganger daglig og efavirenzdosen reduseres til 300 mg én gang daglig. Når behandling med vorikonazol stoppes, skal startdosen med efavirenz gjenopptas (se pkt. 4.2 og 4.4).
Ergotalkaloider (f.eks.ergotamin og dihydroergotamin) *(CYP3A4-substrater)*	Selv om det ikke er undersøkt, vil vorikonazol sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider og føre til ergotisme.	**Kontraindisert** (se pkt. 4.3)
Flukloksacillin *(CYP450 induser)*	Signifikant redusert plasmakonsentrasjon av vorikonazol er rapportert.	Dersom samtidig administrasjon av vorikonazol og flukloksacillin ikke kan unngås, overvåk for potensielt tap av effekt av vorikonazol (f.eks. ved terapeutisk legemiddelmonitorering); doseøkning av vorikonazol kan være nødvendig.
Lurasidon *(CYP3A4-substrat)*	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av lurasidon.	**Kontraindisert** (se pkt. 4.3)

Legemiddel ***(Interaksjonsmekanisme)***	**Interaksjon** **Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Naloksegol *(CYP3A4-substrat)*	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av naloksegol.	**Kontraindisert** (se pkt. 4.3)
Rifabutin *(potent CYP450-induktor)* 300 mg én gang daglig 300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 350 mg to ganger daglig)* 300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*	 Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %	Samtidig bruk av vorikonazol og rifabutin skal unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen. Vedlikeholdsdosen av vorikonazol kan økes til 5 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller fra 200 mg til 350 mg oralt to ganger daglig (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig hos pasienter som veier mindre enn 40 kg) (se pkt. 4.2). Nøye overvåking av totalt blodcelletall og bivirkninger av rifabutin (f.eks. uveitt) anbefales når rifabutin administreres sammen med vorikonazol.
Rifampicin (600 mg én gang daglig) *(potent CYP450-induktor)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96%	**Kontraindisert** (se pkt. 4.3)
Ritonavir (proteasehemmer) *(potent CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat)* Høy dose (400 mg to ganger daglig) Lav dose (100 mg to ganger daglig)*	 Ritonavir C_{max} and AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %	 Samtidig administrering av vorikonazol og høye doser ritonavir (400 mg og mer, to ganger daglig) er **kontraindisert** (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg to ganger daglig) bør unngås, med mindre en vurdering av nytte/risiko for pasienten berettiger bruk av vorikonazol.
Johannesurt (prikkperikum) *(CYP450-induktor, P-gp-induktor)* 300 mg tre ganger daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Kontraindisert** (se pkt. 4.3)

Legemiddel ***(Interaksjonsmekanisme)***	**Interaksjon** **Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Tolvaptan *(CYP3A-substrat)*	Selv om det ikke er studert, er det sannsynlig at vorikonazol fører til signifikant økning i plasmakonsentrasjonene av tolvaptan.	**Kontraindisert** (se pkt. 4.3)
Venetoklaks *(CYP3A-substrat)*	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i venetoklaks plasmakonsentrasjoner	Samtidig administrering av vorikonazol er **kontraindisert** ved oppstart og under dosetitreringsfasen med venetoklaks (se pkt. 4.3). Dosereduksjon av venetoklaks må utføres i henhold til preparatomtalen for venetoklaks under stabil daglig dosering. Det anbefales å overvåke nøye for tegn på toksisitet.
Flukonazol (200 mg én gang daglig) *(CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hemmer)*	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol C_{max} Ikke fastslått Flukonazol AUC_{τ} Ikke fastslått	Hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av vorikonazol og flukonazol som ville eliminert denne effekten er ikke fastslått. Overvåking med hensyn til vorikonazolrelaterte bivirkninger anbefales hvis vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.
Fenytoin *(CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor)* 300 mg én gang daglig 300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*	 Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ}↑ 81 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin bør unngås med mindre nytten oppveier risikoen. Nøye overvåking av plasmanivåene av fenytoin anbefales. Fenytoin kan administreres samtidig med vorikonazol dersom vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 5 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller fra 200 mg til 400 mg oralt to ganger daglig (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig hos pasienter som veier mindre enn 40 kg) (se pkt. 4.2).
Letermovir *(CYP2C9- og CYP2C19-induktor)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonazol C_{12} ↓ 51 %	Hvis samtidig bruk av vorikonazol og letermovir ikke kan unngås, må det overvåkes for tap av effekt av vorikonazol.

Legemiddel ***(Interaksjonsmekanisme)***	**Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Glasdegib *(CYP3A4-substrat)*	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol gir økt plasmakonsentrasjon av glasdegib og økt risiko for QTc-forlengelse.	Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales hyppig EKG-overvåking (se pkt. 4.4).
Tyrosinkinasehemmere (f.eks. aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib *(CYP3A4-substrater)*	Selv om det ikke er undersøkt, kan vorikonazol gi økt plasmakonsentrasjon av tyrosinkinasehemmere metabolisert via CYP3A4.	Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales dosereduksjon av tyrosinkinasehemmeren (se pkt. 4.4).
Antikoagulantia Warfarin (30 mg enkeltdose, administrert sammen med 300 mg vorikonazol to ganger daglig) *(CYP2C9-substrat)* Andre orale kumariner (f.eks. fenprokumon, acenokumarol) *(CYP2C9- og CYP3A4-substrater)*	 Maksimal økning i protrombintiden var ca. en fordobling. Selv om det ikke er undersøkt, kan vorikonazol øke plasmakonsentrasjonen av kumariner, noe som kan føre til økt protrombintid.	 Nøye overvåking av protrombintid eller andre passende antikoagulasjonstester anbefales, og antikoagulantiadosen bør justeres ved behov.
Ivakaftor (*CYP3A4-substrat)*	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til økning i ivakaftor plasmakonsentrasjoner med risiko for økte bivirkninger.	Det anbefales å redusere dosen av ivakaftor.
Benzodiazepiner *(CYP3A4-substrater)* Midazolam (0,05 mg/kg i.v. enkeltdose) Midazolam (7,5 mg oral enkeltdose) Andre benzodiazepiner (f.eks. triazolam, alprazolam)	 I en uavhengig publisert studie Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 ganger I en uavhengig publisert studie Midazolam C_{max} ↑ 3,8 ganger Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 ganger Selv om det ikke er undersøkt, vil vorikonazol sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonene av andre benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4, og føre til en forlenget sedativ effekt.	Dosereduksjon av benzodiazepiner bør vurderes.

Legemiddel ***(Interaksjonsmekanisme)***	**Interaksjon** **Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Immunosuppressiver *(CYP3A4-substrater)*		
Sirolimus (2 mg enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 ganger Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 ganger	Samtidig administrering av vorikonazol og sirolimus er **kontraindisert** (se pkt. 4.3).
Everolimus *(også P-gP-substrat)*	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av everolimus.	Samtidig administrering av vorikonazol og everolimus anbefales ikke, da vorikonazol sannsynligvis vil føre til signifikant økning i konsentrasjoner av everolimus (se pkt. 4.4).
Ciklosporin (hos stabile pasienter som har gjennomgått nyretransplantasjon og som får kontinuerlig ciklosporinbehandling)	Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %	Når behandling med vorikonazol initieres hos pasienter som allerede får ciklosporin, anbefales det at ciklosporindosen halveres og at ciklosporinnivåene overvåkes nøye. Økte ciklosporinnivå har vært forbundet med nefrotoksisitet. Når vorikonazol seponeres, må ciklosporinnivåene overvåkes nøye og dosen økes ved behov.
Takrolimus (0,1 mg/kg enkeltdose)	Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_{t} ↑ 221 %	Når behandling med vorikonazol initieres hos pasienter som allerede får takrolimus, anbefales det at takrolimusdosen reduseres til en tredjedel av den opprinnelige dosen og at takrolimusnivåene overvåkes nøye. Økt takrolimusnivå har vært forbundet med nefrotoksisitet. Når vorikonazol seponeres, må takrolimusnivåene overvåkes nøye og dosen økes ved behov.

Legemiddel ***(Interaksjonsmekanisme)***	**Interaksjon** **Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Langtidsvirkende opiater *(CYP3A4-substrater)* Oksykodon (10 mg enkeltdose)	 I en uavhengig publisert studie, Oksykodon C_{max} ↑ 1,7 ganger Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 ganger	Dosereduksjon av oksykodon og andre langtidsvirkende opiater som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. hydrokodon) bør vurderes. Hyppig overvåking med hensyn til opiatrelaterte bivirkninger kan være nødvendig.
Metadon (32-100 mg én gang daglig) *(CYP3A4- substrat)*	R-metadon (aktiv) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktiv) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUC_{τ} ↑ 103 %	Hyppig overvåking av bivirkninger og toksisitet relatert til metadon, inkludert forlenget QTc-intervall, anbefales. Dosereduksjon av metadon kan være nødvendig.
Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) *(CYP2C9-substrater)* Ibuprofen (400 mg enkeltdose) Diklofenak (50 mg enkeltdose)	 S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Hyppig overvåking av bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.
Omeprazol (40 mg én gang daglig)* *(CYP2C19-hemmer, CYP2C19- og CYP3A4-substrat)*	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC_{τ}↑ 41 % Andre protonpumpehemmere som er CYP2C19-substrater kan også hemmes av vorikonazol, dette kan medføre økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Dosejustering av vorikonazol anbefales ikke. Når vorikonazol gis til pasienter som allerede får omeprazoldoser på 40 mg eller mer, anbefales det at omeprazoldosen halveres.
Orale antikonseptiva* *(CYP3A4-substrat, CYP2C19-hemmer)* Noretisteron/etinyløstradiol (1 mg/0,035 mg én gang daglig)	Etinyløstradiol C_{max} ↑ 36 % Etinyløstradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Overvåking med hensyn til bivirkninger relatert til orale antikonseptiva, samt vorikonazolrelaterte bivirkninger anbefales.

Legemiddel ***(Interaksjonsmekanisme)***	**Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Korttidsvirkende opiater *(CYP3A4-substrater)* Alfentanil (20 mikrog/kg enkeltdose, gitt samtidig med nalokson) Fentanyl (5 mikrog/kg enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 ganger I en uavhengig publisert studie, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 ganger	Dosereduksjon av alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiater med tilsvarende struktur som alfentanil og som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. sufentanil) bør vurderes. Utvidet og hyppig overvåking med hensyn til respirasjonsdepresjon og andre opiatrelaterte bivirkninger anbefales.
Statiner (f.eks. lovastatin) *(CYP3A4-substrater)*	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynligvis at vorikonazol vil øke plasmanivåene av statiner som metaboliseres via CYP3A4, noe som kan føre til rabdomyolyse.	Hvis samtidig administrering av vorikonazol og statiner som metaboliseres av CYP3A4, ikke kan unngås, bør dosereduksjon av statinet vurderes.
Sulfonylureapreparater (f.eks. tolbutamid, glipizid, glyburid) *(CYP2C9-substrater)*	Selv om det ikke er undersøkt, vil vorikonazol sannsynligvis øke plasmanivåene av sulfonylureapreparater og forårsake hypoglykemi.	Nøye overvåking av blodsukkeret anbefales. Dosereduksjon av sulfonylureapreparatet bør vurderes.
Vinkaalkaloider (f.eks. vinkristin og vinblastin) *(CYP3A4-substrater)*	Selv om det ikke er undersøkt, vil vorikonazol sannsynligvis øke plasmanivåene av vinkaalkaloider og føre til nevrotoksisitet	Dosereduksjon av vinkaalkaloider bør vurderes.
Andre HIV-proteasehemmere (f.eks. sakinavir, amprenavir og nelfinavir)* *(CYP3A4-substrater og -hemmere)*	Ikke klinisk undersøkt. *In vitro*-studier viser at vorikonazol kan hemme metabolismen av HIV-proteasehemmere, samt at metabolismen av vorikonazol kan hemmes av HIV-proteasehemmere.	Nøye overvåking med hensyn til enhver forekomst av legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, og dosejustering kan være nødvendig.
Andre ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIer) (f.eks. delavirdin, nevirapin)* *(CYP3A4-substrater, -hemmere eller CYP450-induktorer)*	Ikke klinisk undersøkt. *In vitro*-studier viser at metabolismen av vorikonazol kan hemmes av NNRTIer, samt at vorikonazol kan hemme metabolismen av NNRTIer. Funnene vedrørende effekten av efavirenz på vorikonazol tyder på at metabolismen av vorikonazol kan induseres av en NNRTI.	Nøye overvåking med hensyn til enhver forekomst av legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, og dosejustering kan være nødvendig.

Legemiddel ***(Interaksjonsmekanisme)***	**Interaksjon** **Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig administrering**
Tretinoin *(CYP3A4-substrat)*	Selv om det ikke er undersøkt, kan vorikonazol gi økt tretinoinkonsentrasjoner og økt risiko for bivirkninger (pseudotumor cerebri, hyperkalsemi).	Dosejustering av tretinoin anbefales under behandling med vorikonazol og etter seponering.
Cimetidin (400 mg to ganger daglig) *(ikke-spesifikk CYP450-hemmer,* *og øker gastrisk pH)*	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUCτ ↑ 23 %	Ingen dosejustering
Digoksin (0,25 mg én gang daglig) *(P-gp-substrat)*	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUCτ ↔	Ingen dosejustering
Indinavir (800 mg tre ganger daglig) *(CYP3A4-hemmer og -substrat)*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUCτ ↔	Ingen dosejustering
Makrolidantibiotika Erytromycin (1 g to ganger daglig) *(CYP3A4-hemmer)* Azitromycin (500 mg én gang daglig)	 Vorikonazol C_{max} og AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} og AUCτ ↔ Vorikonazols effekt på erytromycin og azitromycin er ikke kjent.	 Ingen dosejustering
Mykofenolsyre (1 g enkeltdose) *(UDP-glukuronyl transferase-substrat)*	Mykofenolsyre C_{max} ↔ Mykofenolsyre AUC_t ↔	Ingen dosejustering
Kortikosteroider Prednisolon (60 mg enkeltdose) *(CYP3A4-substrat)*	 Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	 Ingen dosejustering Pasienter på langvarig behandling med vorikonazol og kortikosteroider (inklusive inhalerte kortikosteroider, f.eks. budesonid og intranasale kortikosteroider) skal følges nøye for nedsatt binyrebarkfunksjon både under behandling og når vorikonazol er seponert (se pkt. 4.4).
Ranitidin (150 mg to ganger daglig) *(øker gastrisk pH)*	Vorikonazol C_{max} og AUCτ ↔	Ingen dosejustering

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av vorikonazol hos gravide kvinner.
Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ikke kjent.

Voriconazole Fresesenius Kabi skal ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelen for moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Kvinner i fertil alder
Kvinner i fertil alder skal alltid bruke sikker prevensjon under behandling.

Amming
Det er ikke undersøkt om vorikonazol går over i morsmelk. Amming må opphøre ved igangsetting av behandling med Voriconazole Fresesenius Kabi.

Fertilitet
I en dyrestudie ble det ikke vist redusert fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vorikonazol har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan forårsake forbigående og reversible synsendringer, inkludert uklart syn, endret/økt visuell persepsjon og/eller fotofobi. Pasienter må unngå potensielt farlige oppgaver, slik som å kjøre bil eller betjene maskiner hvis disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen
Sikkerhetsprofilen til vorikonazol hos voksne er basert på en integrert sikkerhetsdatabase med mer enn 2000 personer (inkludert 1603 voksne pasienter i kliniske studier) og ytterligere 270 voksne i profylaktiske studier. Dette representerer en heterogen populasjon, med pasienter med hematologiske maligniteter, HIV-infiserte pasienter med øsofageal candidiasis og refraktære soppinfeksjoner, ikke-nøytropene pasienter med candidemi eller aspergillose og friske frivillige.

De hyppigst rapporterte bivirkningene var synsforstyrrelser, pyreksi, utslett, oppkast, kvalme, diaré, hodepine, perifert ødem, unormal leverfunksjonsprøve, pustevansker og abdominale smerter.

Alvorlighetsgraden av bivirkningene var vanligvis mild til moderat. Ingen klinisk signifikante forskjeller ble sett ved analyse av sikkerhetsdataene med hensyn til alder, rase eller kjønn.

Bivirkningstabell
Siden de fleste studiene var åpne, viser tabellen nedenfor alle kausale bivirkninger samlet fra kliniske studier (1603) og profylaktiske studier (270) hos totalt 1873 voksne. Bivirkningene er oppført etter organklassesystem og frekvens.

Frekvenskategorier er som følger: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger rapportert hos personer som fikk vorikonazol:

Organklasse-	**Svært vanlige**	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Frekvens**

system	**≥1/10**	**≥ 1/100 til <1/10**	**≥1/1000 til < 1/100**	**≥ 1/10 000 til <1/1000**	**ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**
Infeksiøse og parasittære sykdommer		sinusitt	pseudomembranøs kolitt		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)					Plateepitel-karsinom (inkludert kutan SCC *in situ*, eller Bowens sykdom) *
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		agranulocytose[1], pancytopeni, trombocytopeni[2], leukopeni, anemi	beinmargssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminert intravaskulær koagulasjon	
Forstyrrelser i immunsystemet			hypersensitivitet	anafylaktoid reaksjon	
Endokrine sykdommer			binyrebarksvikt, hypotyreose	hypertyreose	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	perifert ødem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi			
Psykiatriske lidelser		depresjon, hallusinasjoner, angst, søvnløshet, agitasjon, forvirring			
Nevrologiske sykdommer	hodepine	kramper, synkope, tremor, hypertoni[3], parestesier, søvnighet, svimmelhet	hjerneødem, encefalopati[4], ekstrapyramidal forstyrrelse[5], perifer nevropati, ataksi, hypoestesi, smaksforstyrrelser	leverencefalopati, Guillain-Barrésyndrom, nystagmus	
Øyesykdommer	Syns-forstyrrelser[6]	retinablødning	sykdom i synsnerven[7], papilleødem[8], okulogyre kriser, diplopi, skleritt, blefaritt	optisk atrofi, fordunkling av kornea	
Sykdommer i øre og labyrint			hypoakusis, vertigo, tinnitus		
Hjerte-sykdommer		supraventrikulær arytmi, takykardi, bradykardi	ventrikkelflimmer, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi, forlenget QT-intervall, supraventrikulær takykardi	torsades de pointes, total AV-blokk, grenblokk, nodal rytme	

Karsykdommer		hypotensjon, flebitt	tromboflebitt, lymfangitt		
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	pustevansker[9]	Akutt lunge-sviktsyndrom (ARDS), Lungeødem			
Gastrointestinale sykdommer	diaré, oppkast, buksmerter, kvalme	keilitt, dyspepsi, forstoppelse, gingivitt	peritonitt, pankreatitt, tungeødem, duodenitt, gastroenteritt, glossitt		
Sykdommer i lever og galleveier	unormal leverfunksjons prøve	gulsott, kolestatisk gulsott, hepatitt[10]	leversvikt, forstørret lever, kolecystitt, kolelitiasis		
Hud- og underhuds-sykdommer	utslett	eksfoliativ dermatitt, alopesi, makulopapulært utslett, pruritus, erytem	Stevens-Johnson syndrom[8], fototoksisitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatitt, papulært utslett, makulært utslett, eksem	toksisk epidermal nekrolyse[8], reaksjon med legemiddel med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, aktinisk keratose*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, legemiddel-utslett	kutan lupus erythema-tosus*, efelider*, lentigo*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		ryggsmerter	artritt		periostitt*
Sykdommer i nyre og urinveier		akutt nyresvikt, hematuri	tubulær nyrenekrose, proteinuri, nefritt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	pyreksi	brystsmerter, ansiktsødem[11], asteni, frysninger	reaksjon på infusjonsstedet, influensalignende sykdom		
Undersøkelser		økt kreatinin i blod	økt urea i blod, økt kolesterol i blod		

*Bivirkninger sett ved bruk etter markedsføring.

1 Inkluderer febril nøytropeni og nøytropeni.

2 Inkluderer primær immun trombocytopeni.

3 Inkluderer nakkestivhet og tetani.

4 Inkluderer hypoksisk-iskemisk encefalopati og metabolsk encefalopati.

5 Inkluderer akatisi og parkinsonisme.

6 Se avsnittet "Synsforstyrrelser" i pkt. 4.8.

7 Det har etter markedsføring blitt rapportert om langvarig optikusnevritt. Se pkt. 4.4.

8 Se pkt. 4.4.

[9] Inkluderer dyspné og funksjonsdyspné.
[10] Inkluderer legemiddelutløst leverskade, toksisk hepatitt, hepatocellulær skade og hepatotoksisitet.
[11] Inkluderer periorbitalt ødem, leppeødem og ødem i munnen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Synsforstyrrelser
I kliniske studier var nedsatt syn (inkludert uklart syn, fotofobi, kloropsi, kromatopsi, fargeblindhet, cyanopsi, øyesykdom, regnbuesyn, nattblindhet, oscillopsi, fotopsi, flimmerskotom, redusert synsskarphet, visuell lyshet, synsfeltdefekter, flytere fra glasslegemet og xantopsi) svært vanlig ved bruk av vorikonazol. Disse synsforstyrrelsene var forbigående og fullstendig reversible, og hos de fleste opphørte de spontant innen 60 minutter. Ingen klinisk signifikante langtidseffekter ble observert. Det var holdepunkter for at reaksjonen avtok med gjentatte doser vorikonazol. Synsforstyrrelsene var vanligvis milde, resulterte sjelden i seponering og var ikke forbundet med langvarige følgesykdommer. Synsforstyrrelser kan være forbundet med høyere plasmakonsentrasjoner og/eller doser.

Mekanismen bak denne effekten er ikke kjent, selv om virkningsstedet sannsynligvis er i retina. I en studie med friske frivillige der effekten av vorikonazol på retinafunksjonen ble undersøkt, forårsaket vorikonazol en reduksjon av bølgeamplituden i elektroretinogrammet (ERG). ERG registrerer elektrisk aktivitet i retina. ERG-endringene utviklet seg ikke videre i løpet av 29 dager med behandling og var fullstendig reversible ved seponering av vorikonazol.

Langvarige synsrelaterte bivirkninger er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Hudreaksjoner
Hudreaksjoner var svært vanlig hos pasienter som ble behandlet med vorikonazol i kliniske studier, men disse pasientene hadde alvorlige underliggende sykdommer og fikk flere legemidler samtidig. De fleste utslett var av mild til moderat alvorlighetsgrad. Pasienter har utviklet alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (mindre vanlig), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (sjelden), reaksjon med legemiddel med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (sjelden), og erythema multiforme (sjelden) under behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.4).

Dersom pasienter får utslett skal de overvåkes nøye og vorikonazol seponeres hvis utslettet forverres. Fotosensitivitetsreaksjoner som efelider, lentigo og aktinisk keratose er rapportert, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

Plateepitelkarsinom i hud (inkludert kutan SCC *in situ*, eller Bowens sykdom) er rapportert hos pasienter behandlet med vorikonazol i lengre perioder. Mekanismen er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Leverfunksjonsprøver
Den samlede insidensen av transaminasenivåene >3 ×ULN (omfattet ikke nødvendigvis en bivirkning) i det kliniske programmet for vorikonazol, var 18,0 % (319/1768) hos voksne og 25,8 % (73/283) hos pediatriske pasienter som samlet fikk vorikonazol til terapeutisk og profylaktisk bruk. Avvik i leverfunksjonsprøver kan være forbundet med høyere plasmakonsentrasjoner og/eller doser. De fleste unormale leverfunksjonsprøver normaliserte seg enten under behandling uten dosejustering eller etter dosejustering, inkludert seponering.

Vorikonazol har blitt forbundet med alvorlig levertoksisitet hos pasienter med andre alvorlige underliggende tilstander. Dette inkluderer tilfeller av gulsott, og sjeldne tilfeller av hepatitt og leversvikt med fatale tilfeller (se pkt. 4.4).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Ved intravenøs infusjon av vorikonazol til friske personer har det forekommet anafylaktoide reaksjoner, inkludert rødming, feber, svette, takykardi, tetthet i brystet, dyspné, besvimelse, kvalme, pruritus og utslett. Symptomene oppsto umiddelbart etter oppstart av infusjonen (se pkt. 4.4).

Profylakse
I en åpen, komparativ multisenterstudie som sammenlignet vorikonazol og itrakonazol som primær profylakse hos voksne og ungdom som hadde fått allogen HSCT uten tidligere påvist eller sannsynlig IFI, ble permanent seponering av vorikonazol på grunn av bivirkninger rapportert hos 39,3 % av personene mot 39,6 % av personene i itrakonazolgruppen. Leverbivirkninger oppstått under behandling resulterte i permanent seponering av studielegemidlet hos 50 personer (21,4 %) som ble behandlet med vorikonazol, og hos 18 personer (7,1 %) som ble behandlet med itrakonazol.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet ved bruk av vorikonazol ble undersøkt hos 288 pediatriske pasienter i alderen 2 til <12 år (169) og 12 til <18 år (119) som fikk vorikonazol til profylaktisk (183) og terapeutisk bruk (105) i kliniske studier. Sikkerheten til vorikonazol ble også undersøkt hos ytterligere 158 pediatriske pasienter i alderen 2 til <12 år i "compassionate use" programmer. Samlet sett var sikkerhetsprofilen til vorikonazol for denne pediatriske populasjonen tilsvarende den som ble observert for voksne. Det ble imidlertid observert en trend mot hyppigere forekomst av økte leverenzymer, rapportert som bivirkninger i kliniske studier (14,2 % økning i transaminaser hos pediatriske pasienter sammenlignet med 5,3 % hos voksne) hos pediatriske pasienter sammenliknet med voksne. Data etter markedsføring indikerer at det kan være en høyere forekomst av hudreaksjoner (spesielt erytem) hos den pediatriske populasjonen enn hos voksne. Hos 22 pasienter yngre enn 2 år som fikk vorikonazol i et "compassionate use"-program, ble følgende bivirkninger (hvor en sammenheng med vorikonazol ikke kunne utelukkes) rapportert: fotosensitivitetsreaksjon (1), arytmi (1), pankreatitt (1), forhøyede bilirubinverdier i blodet (1), økte leverenzymer (1), utslett (1) og papilleødem (1). Etter markedsføring er det rapportert om pankreatitt hos pediatriske pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I kliniske studier var det 3 tilfeller av utilsiktet overdosering. Alle forekom hos pediatriske pasienter, som fikk opptil fem ganger den anbefalte intravenøse dosen av vorikonazol. En enkelt bivirkning som ble rapportert var fotofobi av 10 minutters varighet.

Det er ingen kjent antidot for vorikonazol.

Vorikonazol fjernes ved hemodialyse med en clearance på 121 ml/minutt. Det intravenøse hjelpestoffet hydroksypropylbetadeks fjernes ved hemodialyse med en clearance på 37,5±24 ml/minutt. Ved en overdose kan hemodialyse bidra til å fjerne vorikonazol og hydroksypropylbetadeks fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02A C03

Virkningsmekanisme
Vorikonazol er et antimykotisk legemiddel av triazoltypen. Den primære virkningsmekanismen er hemming av fungalt cytokrom P450-mediert demetylering av 14-alfa-lanosterol, et viktig trinn i

biosyntesen av ergosterol. Akkumulering av 14-alfa-metylsteroler korrelerer med påfølgende tap av ergosterol i den fungale cellemembran, og kan være årsaken til den antifungale aktiviteten til vorikonazol. Vorikonazol er vist å være mer selektiv overfor fungale cytokrom P450-enzymer enn for ulike mammalske cytokrom P450-enzymsystemer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold
I 10 terapeutiske studier var median for gjennomsnittlig og maksimal plasmakonsentrasjon hos enkeltindivider på tvers av studiene henholdsvis 2425 ng/ml (interkvartil variasjonsbredde 1193-4380 ng/ml) og 3742 ng/ml (interkvartil variasjonsbredde 2027-6302 ng/ml). Det ble ikke funnet en positiv sammenheng mellom gjennomsnittlig, høyeste eller laveste plasmakonsentrasjon av vorikonazol eller effekt i terapeutiske studier, og dette forholdet er ikke undersøkt i profylaktiske studier.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske analyser av data fra kliniske studier viste positiv sammenheng mellom plasmakonsentrasjoner av vorikonazol og både avvik i leverfunksjonsprøver og synsforstyrrelser. Dosejusteringer er ikke undersøkt i profylaktiske studier.

Klinisk effekt og sikkerhet
In vitro viser vorikonazol bredspektret antimykotisk aktivitet med antimykotisk effekt mot *Candida*-arter (inkludert flukonazolresistente *C. krusei* og resistente stammer av *C. glabrata* og *C. albicans)* og fungicid aktivitet mot alle *Aspergillus*-arter som er testet. I tillegg viser vorikonazol *in vitro* fungicid aktivitet mot nye sopp-patogener, inkludert slike som *Scedosporium* eller *Fusarium* som har begrenset følsomhet overfor eksisterende antimykotiske midler.

Klinisk effekt definert som partiell eller fullstendig respons er vist for *Aspergillus* spp., inkludert *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A.nidulans, Candida* spp., inkludert *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* og *C. tropicalis* og et begrenset antall av *C. dubliniensis, C. inconspicua* og *C. guilliermondii, Scedosporium* spp., inkludert *S. apiospermum, S. prolificans* og *Fusarium* spp.

Andre soppinfeksjoner som er behandlet (ofte med enten partiell eller fullstendig respons) omfatter isolerte tilfeller av *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. inkludert *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. inkludert *T. beigelii*-infeksjoner.

In vitro-aktivitet mot kliniske isolater er observert for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. og *Histoplasma capsulatum,* hvor de fleste stammer blir hemmet av vorikonazolkonsentrasjoner i området 0,05-2 mikrog/ml.

In vitro-aktivitet mot følgende patogener er vist, men den kliniske betydning er ikke kjent: *Curvularia* ssp., *og Sporothrix* spp.

Brytningspunkter
Prøver av soppkultur og andre relevante laboratorieundersøkelser (serologi, histopatologi) bør utføres før behandling for å isolere og identifisere kausale organismer. Behandlingen kan innledes før resultatene av kulturene og andre laboratorieundersøkelser er kjent, men antiinfektiv behandling bør imidlertid justeres i henhold til resultatene så snart disse blir tilgjengelige.

Artene som hyppigst er involvert i å forårsake infeksjoner hos mennesker omfatter *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* og *C. krusei*. Alle disse har vanligvis minste hemmende konsentrasjon-verdi (MIC, ”Minimal Inhibitory Concentration”) på <1 mg/liter for vorikonazol.

In vitro-aktiviteten til vorikonazol mot *Candida*-arter er imidlertid ikke ensartet. Spesielt for *C. glabrata* er MIC for vorikonazol proporsjonalt høyere for flukonazolresistente isolater, enn for flukonazolfølsomme isolater. Det bør derfor alltid gjøres forsøk på å identifisere *Candida* på artsnivå.

Hvis antifungal følsomhetstesting er tilgjengelig, kan MIC-resultatene tolkes ved å bruke kriterier for brytningspunkter (”breakpoints”) som er etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST brytningspunkter

Antimykotikum	**MIC brytningspunkt (mg/liter)**			**Kommentarer til I kategorien**
	≤S (Følsom)	**>R (Resistent)**	**ATU**	
***Candida-arter*[1]**				
Candida albicans[2]	0,06	0,25	-	4 mg/kg i.v. 2 ganger daglig
Candida dubliniensis[2]	0,06	0,25	-	
Candida tropicalis[2]	0,125	0,125	-	
Candida parapsilosis[2]	0,125	0,125	-	
Candida glabrata	Utilstrekkelige data		-	
Candida krusei	Utilstrekkelige data		-	
Candida guiliermondii[3]	Utilstrekkelige data		-	
Cryptococcus neoformans	Utilstrekkelige data		-	
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter for Candida[4]	Utilstrekkelige data			
***Aspergillus species*[5]**				-
A. flavus[6]	Utilstrekkelige data		-	
A. fumigatus	1	1	2[7]	
A. nidulans	1	1	2[7]	
A. niger[6]	Utilstrekkelige data		-	
A. terreus[6]	Utilstrekkelige data		-	
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter[8]	Utilstrekkelige data		-	

[1]For Candida blir I-kategorien introdusert for å anerkjenne at den økte eksponeringen oppnådd ved i.v.-dosering er tilstrekkelig (potensielt bekreftet av TDM). Det er ikke nok informasjon tilgjengelig for responsen på vorikonazol av infeksjoner forårsaket av Candida-isolater med høyere MIC-verdier.
[2] Stammer med MIC-verdier over brytningspunktet for S/I forekommer sjeldent, eller er enda ikke rapportert. Identifisering og antimikrobiell følsomhetstesting av slike isolat skal gjentas, og dersom resultatet bekreftes, skal isolatet sendes til et referanselaboratorium. Inntil det foreligger bevis for klinisk respons for bekreftede isolater med MIC over det nåværende resistente brytningspunktet, skal de rapporteres som resistente. En klinisk respons på 76% ble oppnådd på infeksjoner forårsaket av artene listet nedenfor når MIC-verdier var lavere enn eller lik de epidemiologiske brytningspunktene. Derfor er populasjoner av vill type C. albicans, C. dubliniensis, C. parapsilosis og C. tropicalis ansett som mottakelige.
[3]ECOFF-verdier for disse artene er generelt høyere enn for C. albicans.
[4]Ikke-artsrelaterte brytningspunkter er hovedsakelig bestemt på grunnlag av PK/PD data og er uavhengige av MIC-distribusjonen av spesifikke Candida-arter. De er kun til bruk for organismer som ikke har spesifikke bruddpunkter.
[5]Det anbefales å overvåke konsentrasjonen av azol hos pasienter behandlet for soppinfeksjon.
[6]ECOFF-verdiene for disse artene er generelt en dobbel fortynning høyere enn for A. fumigatus.
[7]Rapportere som R med følgende kommentar: "I noen kliniske situasjoner (ikke-invasive infeksjonsformer) kan voriconazol brukes, forutsatt at tilstrekkelig eksponering er sikret".
[8]Ikke-artsrelaterte brytningspunkter er ikke bestemt.

Klinisk erfaring

Positivt resultat er i dette avsnittet definert som fullstendig eller partiell respons.

Aspergillus-infeksjoner: Effekt på aspergillosepasienter med dårlig prognose
Vorikonazol har *in vitro* fungicid effekt overfor *Aspergillus* spp. Effekten og den økte overlevelsen med vorikonazol versus konvensjonell amfotericin B som primær behandling av akutt invasiv aspergillose ble vist i en åpen, randomisert, multisenterstudie med 277 immunkompromitterte pasienter som ble behandlet i 12 uker. Vorikonazol ble administrert intravenøst med en startdose på 6 mg/kg hver 12. time de første 24 timene, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 4 mg/kg hver 12. time i minimum 7 dager. Behandlingen kunne deretter byttes til oral formulering med dosering på 200 mg hver 12. time. Median varighet av behandling med intravenøs vorikonazol var 10 dager (i området 2-85 dager). Etter behandling med intravenøs vorikonazol var median varighet av behandling med oral vorikonazol 76 dager (i området 2-232 dager).

En tilfredsstillende overordnet respons (fullstendig eller partiell bedring av alle relaterte symptomer, tegn, radiografiske/bronkoskopiske abnormiteter tilstede ved utgangspunktet) ble sett hos 53 % av pasientene som ble behandlet med vorikonazol sammenlignet med 31 % av pasientene som ble behandlet med en komparator. 84-dagers overlevelsesraten for vorikonazol var statistisk signifikant høyere enn for komparatoren og en klinisk og statistisk signifikant fordel ble vist i favør av vorikonazol både med hensyn til tid frem til død og tid frem til seponering på grunn av toksisitet.

Denne studien bekrefter funn fra en tidligere prospektiv studie med positivt resultat hos personer med risikofaktorer for en dårlig prognose, inkludert transplantat-mot-vert-sykdom, og spesielt cerebrale infeksjoner (vanligvis forbundet med nesten 100 % mortalitet).

Studiene inkluderte cerebral, sinus, pulmonal og disseminert aspergillose hos pasienter som hadde gjennomgått beinmarg- og organtransplantasjoner, og hos pasienter med hematologiske maligniteter, cancer og AIDS.

Candidemi hos ikke-nøytropene pasienter
Effekten av vorikonazol sammenlignet med behandlingsregimet med amfotericin B etterfulgt av fluconazol som primær behandling av candidemi, ble vist i en åpen, sammenlignende studie. 370 ikke-nøytropene pasienter (over 12 år) med påvist candidemi ble inkludert i studien, hvorav 248 ble behandlet med vorikonazol. 9 pasienter i vorikonazolgruppen og 5 pasienter i gruppen som fikk amfotericin B etterfulgt av fluconazol hadde også påvist soppinfeksjon i dyptliggende vev. Pasienter med nyresvikt ble ekskludert fra denne studien. Median behandlingstid var 15 dager i begge behandlingsgruppene. I primæranalysen ble positiv respons, vurdert av en "Data Review Committee" (DRC) som var blindet for studielegemiddel, definert som resolusjon/forbedring i alle kliniske tegn og symptomer på infeksjon med en utryddelse av *Candida* fra blod og områder med infeksjoner i dyptliggende vev ved 12 uker etter avsluttet behandling. Pasienter som ikke hadde en undersøkelse 12 uker etter avsluttet behandling ble kategorisert som behandlingssvikt. I denne analysen ble en positiv respons sett hos 41 % av pasientene i begge behandlingsgruppene.

I en sekundær analyse, som benyttet vurderingen til DRC ved det siste evaluerbare tidspunkt (avsluttet behandling eller 2, 6 eller 12 uker etter avsluttet behandling), hadde vorikonazol og behandlingsregimet med amfotericin B etterfulgt av flukonazol en responsrate på henholdsvis 65 % og 71 %. Utprøvers vurdering av positivt resultat ved hvert av disse tidspunktene er vist i følgende tabell:

Tidspunkt	**Vorikonazol (N=248)**	**Amfotericin B → flukonazol (N=122)**
Avsluttet behandling	178 (72%)	88 (72%)
2 uker etter avsluttet behandling	125 (50%)	62 (51%)
6 uker etter avsluttet behandling	104 (42%)	55 (45%)

12 uker etter avsluttet behandling	104 (42%)	51 (42%)

Alvorlige refraktære *Candida*-infeksjoner
Studien omfattet 55 pasienter med alvorlige refraktære systemiske *Candida*-infeksjoner (inkludert candidemi, disseminert og annen invasiv candidiasis) hvor tidligere antimykotisk behandling, spesielt med flukonazol, hadde manglende effekt. Positiv respons ble sett hos 24 pasienter (15 fullstendige og 9 partielle responser). I flukonazolresistente ikke-*albicans* arter ble et positivt resultat sett hos 3 av 3 *C. krusei*-infeksjoner (fullstendig respons) og 6 av 8 *C. glabrata*-infeksjoner (5 fullstendige og 1 partiell respons). Data for klinisk effekt ble støttet av begrensede data for følsomhet.

Scedosporium- og Fusarium-infeksjoner
Det er vist at vorikonazol har effekt mot følgende sjeldne patogene sopper:

Scedosporium spp.: Det ble sett positiv respons med vorikonazolbehandling hos 16 (6 fullstendige, 10 partielle responser) av 28 pasienter med *S. apiospermum* og hos 2 (begge partiell respons) av 7 pasienter med *S. prolificans*-infeksjon. I tillegg ble det sett positiv respons hos 1 av 3 pasienter med infeksjoner forårsaket av flere enn én organisme, inkludert *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (3 fullstendige, 4 partielle responser) av 17 pasienter ble behandlet med vorikonazol med positivt resultat. Av disse 7 pasientene hadde 3 øyeinfeksjon, 1 hadde sinusinfeksjon og 3 hadde disseminert infeksjon. Ytterligere 4 pasienter med fusariose hadde en infeksjon forårsaket av flere organismer, hvorav 2 ble behandlet med positivt resultat.

De fleste av pasientene som fikk vorikonazolbehandling mot de sjeldne infeksjonene nevnt ovenfor, var intolerante eller refraktære overfor tidligere antimykotisk behandling.

Primær profylakse mot invasive soppinfeksjoner: Effekt hos HSCT-mottakere uten tidligere påvist eller sannsynlig IFI
Vorikonazol ble sammenlignet med itrakonazol som primær profylakse i en åpen, komparativ multisenterstudie med voksne og ungdommer som hadde fått allogen HSCT uten tidligere påvist eller sannsynlig IFI. Positivt resultat ble definert som evnen til å fortsette profylakse med studielegemidlet i 100 dager etter HSCT (uten avbrudd på >14 dager) og overlevelse uten påvist eller sannsynlig IFI i 180 dager etter HSCT. Den modifiserte "intent-to-treat"-gruppen (MITT-gruppen) inkluderte 465 mottakere av allogen HSCT der 45 % av pasientene hadde AML (akutt myelogen leukemi).
Av alle pasientene gjennomgikk 58 % myeloablative kondisjoneringsregimer. Profylakse med studielegemidlet ble startet umiddelbart etter HSCT: 224 fikk vorikonazol og 241 fikk itrakonazol. Median varighet av profylakse med studielegemidlet var 96 dager for vorikonazol og 68 dager for itrakonazol i MITT-gruppen.

Frekvensen for positivt resultat og andre sekundære endepunkter er presentert i tabellen nedenfor:

Endepunkter for studien	**Vorikonazol N=224**	**Itrakonazol N=241**	**Forskjell i andel og 95 % konfidensintervall (KI)**	**P-verdi**
Positivt resultat ved dag 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Positivt resultat ved dag 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Fullførte minst 100 dagers profylakse med studielegemidlet	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Overlevde til dag 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Utviklet påvist eller sannsynlig IFI innen dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390

Utviklet påvist eller sannsynlig IFI innen dag 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Utviklet påvist eller sannsynlig IFI under behandling med studielegemidlet	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Primært endepunkt for studien
** Forskjell i andel, 95 % KI og p-verdier oppnådd etter justering for randomisering

Andel med gjennombrudd av IFI innen dag 180 og det primære endepunktet for studien, som er positivt resultat ved dag 180, for pasienter med henholdsvis AML og myeloablative kondisjoneringsregimer er presentert i tabellen nedenfor:

AML

Endepunkter for studien	**Vorikonazol (N=98)**	**Itrakonazol (N=109)**	**Forskjell i andel og 95 % konfidensintervall (KI)**
Gjennombrudd IFI – Dag 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Positivt resultat ved Dag 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Primært endepunkt for studien
** Ved bruk av en margin på 5 % er non-inferioritet påvist
*** Forskjell i andel, 95 % KI oppnådd etter justering for randomisering

Myeloablative kondisjoneringsregimer

Endepunkter for studien	**Vorikonazol (N=125)**	**Itrakonazol (N=143)**	**Forskjell i andel og 95 % konfidensintervall (KI)**
Gjennombrudd IFI – Dag 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5% (-3,7 %, 2,7 %) **
Positivt resultat ved Dag 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1% (8,5 %, 31,7 %)***

* Primært endepunkt for studien
** Med en margin på 5 % er non-inferioritet påvist
*** Forskjell i andel, 95 % KI oppnådd etter justering for randomisering

Sekundær profylakse mot IFI - effekt hos HSCT-mottakere med tidligere påvist eller sannsynlig IFI
Vorikonazol ble undersøkt som sekundær profylakse i en åpen, ikke-komparativ multisenterstudie med voksne som hadde fått allogen HSCT, med tidligere påvist eller sannsynlig IFI. Primært endepunkt var forekomst av påvist og sannsynlig IFI i løpet av det første året etter HSCT. MITT-gruppen inkluderte 40 pasienter med tidligere IFI, inkludert 31 med aspergillose, 5 med candidiasis og 4 med annen IFI. Median varighet av profylakse med studielegemidlet var 95,5 dager i MITT-gruppen.

Påviste eller sannsynlige IFIer ble utviklet hos 7,5 % (3/40) av pasientene i løpet av det første året etter HSCT, inkludert én candidemi, én scedosporiose (begge tilbakefall av tidligere IFI) og én zygomykose. Overlevelsesraten var 80,0 % (32/40) ved dag 180, og 70,0 % (28/40) ved 1 år.

Behandlingens varighet
I kliniske studier ble 705 pasienter behandlet med vorikonazol i mer enn 12 uker, hvorav 164 pasienter fikk vorikonazol i mer enn 6 måneder.

Pediatrisk populasjon

Femtitre barn i alderen 2 til <18 år ble behandlet med vorikonazol i to prospektive, åpne, ikke-komparative multisenterstudier. En av studiene omfattet 31 pasienter med mulig, påvist eller sannsynlig invasiv aspergillose (IA), og av disse hadde 14 pasienter påvist eller sannsynlig IA og ble inkludert i MITT-effektanalysene. Den andre studien omfattet 22 pasienter med invasiv candidiasis inkludert candidemi (ICC) og candidaøsofagitt (EC) som hadde behov for primær eller sekundær (salvage) behandling, og av disse ble 17 inkludert i MITT-effektanalysene. For pasienter med IA var den samlede globale responsraten ved 6 uker 64,3 % (9/14), den globale responsraten var 40 % (2/5) for pasienter i alderen 2 til <12 år og 77,8 % (7/9) for pasienter i alderen 12 til <18 år. For pasienter med ICC var den globale responsraten ved behandlingsslutt 85,7 % (6/7) og for pasienter med EC var den globale responsraten ved behandlingsslutt 70 % (7/10). Den samlede responsraten (ICC og EC kombinert) var 88,9 % (8/9) i alderen 2 til <12 år og 62,5 % (5/8) i alderen 12 til <18 år.

Kliniske studier med hensyn til QTc-intervall
En placebokontrollert, randomisert, enkeltdose "crossover"-studie for å undersøke effekten på QTc-intervallet hos friske frivillige, ble utført ved tre orale doser med vorikonazol og ketokonazol. Placebokorrigert gjennomsnittlig maksimal økning i QTc fra utgangspunktet etter doser på 800, 1200 og 1600 mg vorikonazol var henholdsvis 5,1, 4,8 og 8,2 msek og 7,0 msek for doser på 800 mg ketokonazol. Ingen av personene i noen av gruppene hadde en økning i QTc som var ≥60 msek fra utgangspunktet. Ingen av personene fikk et intervall som oversteg den potensielt klinisk relevante terskelen på 500 msek.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle farmakokinetiske egenskaper
Farmakokinetikken til vorikonazol er undersøkt hos friske personer, spesielle populasjoner og pasienter. Ved oral administrering av 200 mg eller 300 mg to ganger daglig i 14 dager til pasienter med risiko for aspergillose (hovedsakelig pasienter med maligne neoplasmer i lymfatisk eller hematopoetisk vev), var de observerte farmakokinetiske karakteristika med hensyn til rask og konsistent absorpsjon, akkumulering og ikke-lineær farmakokinetikk i samsvar med de som er sett hos friske personer.

Farmakokinetikken til vorikonazol er ikke-lineær på grunn av metning av metabolismen. Mer enn proporsjonal økning i eksponeringen ble sett ved økende dose. Det er estimert at ved å øke den orale dosen fra 200 mg to ganger daglig til 300 mg to ganger daglig fører dette i gjennomsnitt til en 2,5 ganger økning i eksponering (AUC□). Oral vedlikeholdsdose på 200 mg (eller 100 mg for pasienter som veier mindre enn 40 kg) gir tilsvarende eksponering for vorikonazol som 3 mg/kg intravenøst. Oral vedlikeholdsdose på 300 mg (eller 150 mg for pasienter som veier mindre enn 40 kg) gir tilsvarende eksponering som 4 mg/kg intravenøst. Ved bruk av det anbefalte intravenøse eller orale startdoseregimet, oppnås plasmakonsentrasjoner nær steady state innen de første 24 timer etter dosering. Uten startdosen oppstår akkumulering ved gjentatt dosering to ganger daglig, og steady state plasmakonsentrasjoner av vorikonazol oppnås på dag 6 hos de fleste personene.

Sikkerhet ved langtidsbruk av hydroksypropylbetadeks hos mennesker er begrenset til 21 dager (250 mg/kg/dag).

Absorpsjon
Vorikonazol blir absorbert raskt og nesten fullstendig ved oral administrering, og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås 1-2 timer etter dosering. Den absolutte biotilgjengeligheten av vorikonazol etter oral administrering er estimert til 96 %. Ved gjentatte doser vorikonazol administrert sammen med måltider med høyt fettinnhold, reduseres C_{max} og AUC□□med henholdsvis 34 % og 24 %. Absorpsjon av vorikonazol påvirkes ikke av forandringer i gastrisk pH.

Distribusjon
Distribusjonsvolumet for vorikonazol ved steady state er estimert til å være 4,6 liter/kg, noe som tyder på utstrakt distribusjon i vev. Plasmaproteinbindingen er estimert til 58 %.

Prøver av cerebrospinalvæske fra 8 pasienter i et ”compassionate use”-program viste detekterbare vorikonazolkonsentrasjoner hos alle pasientene.

Biotransformasjon
In vitro-studier viste at vorikonazol metaboliseres via cytokrom P450-isoenzymer, CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4 i leveren.

Den interindividuelle variabiliteten av vorikonazols farmakokinetikk er stor.

In vivo-studier indikerer at CYP2C19 er viktig i metabolismen av vorikonazol. Dette enzymet viser genetisk polymorfisme. Som et eksempel forventes 15-20 % av den asiatiske populasjonen å være langsomme omsettere (”poor metabolisers”). For kaukasiske og svarte er prevalensen av de som er langsomme omsettere 3-5 %. Studier utført blant kaukasiske og japanske friske personer har vist at langsomme omsettere i gjennomsnitt har 4 ganger høyere vorikonazoleksponering (AUC□) enn motparten som er homozygote raske omsettere (”extensive metabolisers”). Personer som er heterozygote raske omsettere har i gjennomsnitt 2 ganger høyere vorikonazoleksponering enn motparten som er homozygote raske omsettere.

Hovedmetabolitten av vorikonazol er N-oksidet, som står for 72 % av de sirkulerende radiomerkede metabolittene i plasma. Denne metabolitten har minimal antifungal aktivitet, og bidrar ikke til den samlede effekten av vorikonazol.

Eliminasjon
Vorikonazol elimineres via metabolisme i lever med mindre enn 2 % av dosen utskilt i uendret form i urinen.

Etter administrering av en radiomerket dose av vorikonazol, blir ca. 80 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin etter gjentatt intravenøs dosering og 83 % i urin etter gjentatt oral dosering. Mesteparten (>94 %) av den totale radioaktiviteten utskilles de første 96 timene etter både oral og intravenøs dosering.

Terminal halveringstid for vorikonazol er doseavhengig og er ca. 6 timer ved 200 mg (oralt). På grunn av ikke-lineær farmakokinetikk, kan ikke den terminale halveringstiden brukes til å anslå akkumulering eller eliminasjon av vorikonazol.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Kjønn
I en oral flerdosestudie, var C_{max} og AUC□□hos friske unge kvinner henholdsvis 83 % og 113 % høyere enn hos friske unge menn (18-45 år). I den samme studien ble det ikke sett signifikante forskjeller i C_{max} og AUC□□mellom friske eldre menn og friske eldre kvinner (□65 år).

I det kliniske programmet ble det ikke gjort dosejustering på grunnlag av kjønn. Sikkerhetsprofilen og plasmakonsentrasjoner sett hos mannlige og kvinnelige pasienter var tilsvarende. Dosejustering basert på kjønn er derfor ikke nødvendig.

Eldre
I en oral flerdosestudie var C_{max} og AUC□□hos friske eldre menn (□65 år) henholdsvis 61 % og 86 % høyere enn hos friske unge menn (18-45 år). Ingen signifikante forskjeller i C_{max} og AUC□□ble observert mellom friske eldre kvinner (□65 år) og friske unge kvinner (18-45 år).

I de terapeutiske studiene ble det ikke gjort dosejusteringer på grunnlag av alder. En sammenheng mellom plasmakonsentrasjoner og alder ble sett. Vorikonazols sikkerhetsprofil hos unge og eldre pasienter var tilsvarende, og dosejustering er derfor ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Anbefalte doser hos barn og ungdom er basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra 112 immunkompromitterte pediatriske pasienter i alderen 2 til <12 år og 26 immunkompromitterte ungdommer i alderen 12 til <17 år. Gjentatte intravenøse doser på 3, 4, 6, 7 og 8 mg/kg to ganger daglig og gjentatte orale doser (ved bruk av pulver til mikstur, suspensjon) på 4 mg/kg, 6 mg/kg og 200 mg to ganger daglig, ble evaluert i 3 pediatriske farmakokinetikkstudier. Intravenøse startdoser på 6 mg/kg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 4 mg/kg intravenøs dose to ganger daglig og 300 mg orale tabletter to ganger daglig, ble evaluert i en farmakokinetikkstudie hos ungdom. Større interindividuell variabilitet ble sett hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne.

En sammenligning av populasjonsfarmakokinetiske data hos den pediatriske populasjon og voksne, indikerte at antatt total eksponering (AUC□) hos barn etter administrering av en intravenøs startdose på 9 mg/kg er sammenlignbar med AUC□□hos voksne etter en intravenøs startdose på 6 mg/kg. Antatt total eksponering hos barn etter administrering av intravenøse vedlikeholdsdoser på 4 og 8 mg/kg to ganger daglig var sammenlignbar med antatt total eksponering hos voksne som fikk henholdsvis 3 og 4 mg/kg intravenøst to ganger daglig. Antatt total eksponering hos barn etter administrering av en oral vedlikeholdsdose på 9 mg/kg (maksimalt 350 mg) to ganger daglig var sammenlignbar med antatt total eksponering hos voksne etter 200 mg gitt oralt to ganger daglig. En intravenøs dose på 8 mg/kg vil gi vorikonazoleksponering som er ca. 2 ganger høyere enn en oral dose på 9 mg/kg.

Den høyere intravenøse vedlikeholdsdosen hos pediatriske pasienter i forhold til hos voksne reflekterer en høyere eliminasjonskapasitet hos pediatriske pasienter på grunn av en større levermasse i forhold til kroppsmasse. Oral biotilgjengelighet kan imidlertid være begrenset hos pediatriske pasienter med malabsorpsjon og svært lav kroppsvekt for sin alder. I slike tilfeller anbefales intravenøs administrering av vorikonazol.

Eksponering for vorikonazol var hos de fleste av ungdommene sammenlignbar med eksponeringen hos voksne som fikk samme doseringsregime. Lavere eksponering for vorikonazol ble imidlertid sett hos noen yngre ungdommer som hadde lav kroppsvekt sammenlignet med voksne. Det er sannsynlig at disse personenes metabolisme av vorikonazol ligner mer på metabolismen hos barn enn hos ungdommer/voksne. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser, bør ungdom mellom 12 og 14 år som veier mindre enn 50 kg få barnedosering (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon
I en oral enkeltdosestudie (200 mg) med personer med normal nyrefunksjon og mild (kreatininclearance 41-60 ml/minutt) til alvorlig (kreatininclearance <20 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, var ikke farmakokinetikken til vorikonazol signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon. Plasmaproteinbindingen for vorikonazol var tilsvarende for personer med forskjellig grad av nedsatt nyrefunksjon. Se anbefalinger vedrørende dosering og overvåking i pkt. 4.2 og 4.4.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon, viste den farmakokinetiske profilen for hydroksyproplbetadeks, et innholdsstoff i Voriconazole Fresenius Kabi, en kort halveringstid på 1-2 timer, og det ble ikke vist akkumulering etter gjentatte daglige doser. Hos friske personer og hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble det meste (>85 %) av en dose på 8 g hydroksypropylbetadeks utskilt i urinen. Hos personer med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, økte halveringstiden til over det normale med henholdsvis ca. 2, 4 og 6 ganger. Hos disse pasientene kan gjentatte infusjoner medføre akkumulering av hydroksypropylbetadeks inntil steady state er oppnådd. Hydroksypropylbetadeks fjernes ved hemodialyse, med en clearance på 37,5±24 ml/minutt.

Nedsatt leverfunksjon
Etter en oral enkeltdose (200 mg), var AUC 233 % høyere hos personer med mild til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Proteinbindingen for vorikonazol var ikke påvirket av nedsatt leverfunksjon.

I en oral flerdosestudie var AUC□ □tilsvarende hos personer med moderat levercirrhose (Child-Pugh B) som fikk en vedlikeholdsdose på 100 mg to ganger daglig og hos personer med normal

leverfunksjon som fikk 200 mg to ganger daglig. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh C). (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering med vorikonazol indikerer at leveren er målorganet. Hepatotoksisitet inntraff ved plasmaeksponering tilsvarende det som oppnås ved terapeutiske doser hos mennesker, som for andre antimykotiske legemidler. Hos rotte, mus og hund medførte vorikonazol også minimale adrenale endringer. Konvensjonelle studier vedrørende sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller karsinogent potensiale indikerte ingen spesiell fare for mennesker.

I reproduksjonstudier ble det vist at vorikonazol er teratogent hos rotte og embryotoksisk hos kanin ved systemiske eksponeringer lik de som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotte ved eksponeringer lavere enn de som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser, forlenget vorikonazol varigheten av svangerskapet og fødselen og ga dystoki med påfølgende maternell mortalitet og redusert perinatal overlevelse av avkom. Effektene på fødsel er sannsynligvis mediert av artsspesifikke mekanismer som omfatter reduksjon av østradiolnivåer, og er i overensstemmelse med de som er sett for andre antimykotiske azolforbindelser. Administrering av vorikonazol ga ikke redusert fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter ved eksponeringer som tilsvarer den som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hydroksypropylbetadeks
L-arginin
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg må ikke infunderes via samme infusjonsslange eller kanyle samtidig med andre intravenøse preparater. Når infusjonen med Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg er fullført, kan infusjonsslangen brukes til administrering av andre intravenøse preparater.

Blodprodukter og korttidsinfusjon av konsentrerte elektrolyttoppløsninger: Elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi bør korrigeres før oppstart av behandling med vorikonazol (se pkt. 4.2 og 4.4). Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg må ikke administreres samtidig med blodprodukter eller korttidsinfusjon med konsentrerte elektrolyttoppløsninger, selv om de to infusjonene gis i separate infusjonsslanger.

Total parenteral ernæring: Seponering av total parenteral ernæring (TPN) er *ikke* nødvendig ved forskrivning sammen med Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg, men det må infunderes gjennom en separat infusjonsslange. Ved infusjon gjennom et flerlumenkateter, må TPN administreres ved bruk av en annen port enn den som brukes for Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg. Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg må ikke fortynnes med 4,2 % natriumbikarbonat infusjonsvæske. Forlikelighet med andre konsentrasjoner er ikke kjent.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 3 år

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for rekonstituert preparat er vist i 24 timer ved 2-8 °C.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for fortynnet preparat er vist i 7 dager ved 2-8 °C.

Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering eller fortynning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og forhold før administrering, som normalt ikke bør være lengre enn 24 timer ved 2-8 °C (i kjøleskap), med mindre rekonstituering og fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 x 25 ml klart, fargeløst hetteglass (glass type I) med brombutylpropp og aluminiumshette med et blått plastlokk.
20 x 25 ml klart, fargeløst hetteglass (glass type I), med brombutylpropp og aluminiumshette med et blått plastlokk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pulveret rekonstitueres med enten 19 ml vann til injeksjonsvæsker eller 19 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, for å oppnå et uttrekkbart volum på 20 ml klart konsentrat som inneholder 10 mg/ml vorikonazol. Kast hetteglasset med Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg dersom vakuumet ikke trekker oppløsningsvæsken inn i hetteglasset. Det er anbefalt å bruke en standard 20 ml (ikke-automatisert) sprøyte, for å sikre at den nøyaktige mengden (19,0 ml) med vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske blir dispensert.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk, og ubrukt oppløsning skal kastes. Kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes.

For administrering tilsettes det nødvendige volumet med rekonstituert konsentrat til en anbefalt forlikelig infusjonsoppløsning (se detaljer i tabellen nedenfor) for å oppnå en ferdig vorikonazoloppløsning som inneholder 0,5-5 mg/ml.

Nødvendige volumer av 10 mg/ml Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg konsentrat

Kroppsvekt (kg)	**Volum av Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg konsentrat (10 mg/ml) nødvendig for:**				
	Dose på 3 mg/kg (antall hetteglass)	**Dose på 4 mg/kg (antall hetteglass)**	**Dose på 6 mg/kg (antall hetteglass)**	**Dose på 8 mg/kg (antall hetteglass)**	**Dose på 9 mg/kg (antall hetteglass)**
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)

50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Den rekonstituerte oppløsningen kan fortynnes i:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning
Ringer-laktat infusjonsvæske (Hartmanns infusjonsvæske)
Glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning
Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) infusjonsvæske

Forlikeligheten av vorikonazol med andre oppløsningsvæsker enn de som er beskrevet ovenfor eller i pkt. 6.2 er ikke kjent.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 430
NO-1753 HALDEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10249

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.08.2015
Dato for siste fornyelse: 28.07.2020

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2023