

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
Voriconazole Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Voriconazole Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder 50 mg vorikonazol.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver tablett inneholder 63 mg laktose (som monohydrat).

Vorikonazol Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder 200 mg vorikonazol.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver tablett inneholder 251 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vorikonazol Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
Hvite til gråhvite, runde filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 7,0 mm, merket "V50" på en side og blanke på motsatt side.

Vorikonazol Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
Hvite til gråhvite, ovale filmdrasjerte tabletter med lengde på ca. 15,6 mm og bredde på ca. 7,8 mm, merket "V200" på en side og ingenting på motsatt side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vorikonazol Accord, er et bredspektret, triazol antimykotikum med følgende indikasjoner hos voksne og barn fra 2 år:

Behandling av invasiv aspergillose.

Behandling av candidemi hos ikke-nøytropene pasienter.

Behandling av flukonazol-resistente, alvorlige, invasive *Candida* infeksjoner (inkludert *C. krusei*).

Behandling av alvorlige soppinfeksjoner forårsaket av *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

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

Profylakse mot invasive soppinfeksjoner hos høyrisikopasienter med allogent, hematopoietisk stamcelletransplantat (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).

Vorikonazol kan også være tilgjengelig som pulver til infusjonsvæske, oppløsning pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning og pulver til mikstur, suspensjon, men ikke under dette handelsnavnet.

Behandling

Voksne

Behandlingen må startes med spesifisert startdoseregime enten som intravenøs 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 om anbefalt dosering gis i følgende tabell:

	Intravenøs	Oral	
		Pasienter 40 kg og mer*	Pasienter under 40 kg*
Startdoseregime (første 24 timer)	6 mg/kg hver 12. time	400 mg hver 12. time	200 mg hver 12. time
Vedlikeholdsdose (etter første 24 timer)	4 mg/kg to ganger daglig	200 mg to ganger daglig	100 mg to ganger daglig

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

Behandlingsvarighet

Behandlingstiden bør være kortest 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).

Dosejustering (voksne)

Hvis pasientresponsen på behandlingen er utilstrekkelig, kan vedlikeholdsdosen økes til 300 mg to ganger daglig ved oral administrering. For pasienter under 40 kg kan den orale dosen økes til 150 mg to ganger daglig.

Hvis pasienten ikke tolererer behandling ved 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 under 40 kg).

Ved bruk som profylakse, se nedenfor.

Barn (2 til < 12 år) og unge ungdommer med lav kroppsvekt (12 til 14 år og < 50 kg)

Vorikonazol bør doseres som til barn, da metabolismen av vorikonazol hos disse unge ungdommene kan være mer lik metabolismen hos barn enn hos voksne.

Anbefalt doseringsregime er som følger:

	Intravenøs	Oral
Startdoseregime (første 24 timer)	9 mg/kg hver 12. time	Ikke anbefalt

Vedlikeholdsdose (etter første 24 timer)	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 av 112 immunkompromitterte pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år, samt 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 vorikonazol-eksponering som er ca. 2 ganger høyere enn en oral dose på 9 mg/kg.

Disse orale doseringsanbefalingene til barn er basert på studier hvor vorikonazol ble gitt som pulver til mikstur, suspensjon. Bioekvivalens mellom pulver til mikstur, suspensjon og tabletter er ikke undersøkt i en pediatrisk populasjon. Med henblikk på den antatt begrensede gastroenteriske transittiden hos pediatriske pasienter, kan absorpsjonen av tablettene være forskjellig i pediatriske pasienter sammenliknet med voksne. Det anbefales derfor å bruke pulver til mikstur, suspensjon til barn i alderen 2 til < 12 år.

All annen ungdom (12 til 14 år og $\geq$ 50 kg; 15 til 17 år uavhengig av kroppsvekt)
Vorikonazol doseres som til voksne.

Dosejustering (Barn [2 til < 12 år] og unge ungdommer med lav kroppsvekt [12 til 14 år og < 50 kg])
Dersom pasientens respons på behandlingen er utilstrekkelig, kan dosen økes trinnvis med 1 mg/kg (eller med 50 mg/trinn dersom den maksimale orale dosen på 350 mg ble brukt ved oppstart). Dersom pasienten ikke tolererer behandlingen, reduseres dosen trinnvis med 1 mg/kg (eller med 50 mg/trinn dersom den maksimale orale dosen på 350 mg ble brukt ved oppstart).

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 inntil 100 dager. Profylakse bør være kortest mulig, avhengig av risikoen for å utvikle invasive soppiinfeksjoner (IFI), definert ved nøytropeni eller immunsuppresjon. Den bør kun fortsette 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 til profylakse utover 180 dager (6 måneder) krever grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Følgende instruksjoner gjelder både for behandling og profylakse.

Dosejustering

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

Dosejusteringer ved samtidig administrasjon

Fenytoin kan gis samtidig med vorikonazol hvis vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes fra 200 mg til 400 mg oralt to ganger daglig (dersom pasienten veier under 40 kg økes vedlikeholdsdosen fra 100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig), se pkt. 4.4 og 4.5.

Kombinasjon av vorikonazol med rifabutin bør, hvis mulig, unngås. Dersom kombinasjonen er strengt nødvendig, kan vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes fra 200 mg til 350 mg oralt to ganger daglig (dersom pasienten veier under 40 kg økes vedlikeholdsdosen fra 100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig), se pkt. 4.4 og 4.5.

Efavirenz kan gis samtidig med vorikonazol hvis vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og efavirenz dosen reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol avsluttes, skal man gå tilbake til den initielle dosen efavirenz (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig til eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken for oralt administrert vorikonazol. Derfor er dosejustering ikke nødvendig ved oral dosering til pasienter med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

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

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales at standard startdoseregime anvendes, men at vedlikeholdsdosen halveres hos pasienter med mild til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B), som får vorikonazol (se pkt. 5.2).

Det foreligger ingen studier på bruk av vorikonazol hos pasienter med alvorlig kronisk levercirrhose (Child-Pugh C).

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

Vorikonazol er blitt satt i sammenheng med forhøyede leverfunksjonsprøver og kliniske tegn på leverskade som gulsott, og må kun anvendes til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon hvis fordelene oppveier den potensielle risikoen. Pasientene med alvorlig nedsatt leverfunksjon må monitoreres nøye med tanke på legemiddeltoksitet (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av vorikonazol hos barn under 2 år har ikke blitt fastlått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Voriconazole Accord filmdrasjerte tabletter skal tas minst én time før, eller én time etter måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering med 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 med rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og johannesurt (prykkperikum), da disse legemidlene sannsynligvis vil senke plasmakonsentrasjonen av vorikonazol betydelig (se pkt. 4.5).

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

Samtidig administrering med høy dose ritonavir (400 mg eller mer to ganger daglig), da ritonavir ved denne doseringen gir en betydelig reduksjon av plasmakonsentrasjonen av vorikonazol hos friske individer (se pkt. 4.5, for lavere doser se pkt. 4.4).

Samtidig administrering med 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 øke plasmakonsentrasjonen av sirolimus betydelig (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol og naloksekol, et CYP3A4-substrat, da økte plasmakonsentrasjoner av naloksekol 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 må utvises når Voriconazole Accord gis til pasienter som har utviklet overfølsomhetsreaksjoner overfor andre azoler (se også pkt. 4.8).

Hjerte/kar

Vorikonazol har vært assosiert med forlengelse av QTc-intervallet. Sjeldne tilfeller av torsades de pointes har forekommet hos pasienter som behandles med vorikonazol, og som har risikofaktorer i anamnesen, som kardiotoxiske 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, som f.eks.:

- 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 som f.eks. 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 ble utført for å undersøke effekten på QTc-intervallet ved bruk av enkeltdoser med vorikonazol inntil 4 ganger høyere enn vanlig dagsdose. Ingen av forsøkspersonene fikk en økning i intervallet som oversteg den potensielt klinisk relevante terskelen på 500 msek (se pkt. 5.1).

Levertoksisitet

I kliniske studier har det vært tilfeller av alvorlige leverreaksjoner under behandling med vorikonazol (inkludert klinisk hepatitt, cholestase og leversvikt også med dødelig utgang). Tilfeller med leverreaksjoner oppstod primært hos pasienter med andre alvorlige underliggende forhold (hovedsakelig maligne blodsykdommer). 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).

Kontroll av leverfunksjon

Pasienter som får Voriconazole Accord, må overvåkes nøye for levertoksisitet. Klinisk oppfølging skal omfatte laboratorie Voriconazole Accord evaluering av leverfunksjonen (spesielt ASAT og ALAT) ved oppstart av behandling med Voriconazole Accord og minst ukentlig i den første måneden av behandlingen. Behandlingstiden skal være så kort som mulig, men hvis behandlingen fortsetter basert på vurdering av fordeler og risiko (se pkt. 4.2), kan overvåkningshyppigheten reduseres til månedlig hvis det ikke er endringer i leverfunksjonsprøvene.

Hvis leverfunksjonsprøvene viser markert forhøyede verdier, skal Voriconazole Accord seponeres, med mindre medisinsk vurdering av risiko og fordeler ved behandlingen berettiger fortsatt bruk hos pasienten.

Kontroll av leverfunksjonen skal gjennomføres hos både barn og voksne.

Alvorlige dermatologiske bivirkninger

- Fototoksisitet
Voriconazole Accord har også blitt assosiert 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 Accord, og tar forhåndsregler som bruk av beskyttende klær og solkrem med høy solfaktor.
- Plateepitelkarsinom i hud (SCC)
Plateepitelkarsinom i hud (inkludert kutan SCC in situ, eller Bowens sykdom) er rapportert hos pasienter. Noen av disse pasientene har rapportert om tidligere fototoksiske reaksjoner. Dersom fototoksiske reaksjoner oppstår, bør man søke tverrfaglig råd. Seponering av Voriconazole Accord og bruk av alternative antimykotiske midler bør vurderes og pasienten bør henvises til en dermatolog. Det bør utføres dermatologiske vurderinger på en systematisk og regelmessig basis dersom behandling med Voriconazole Accord fortsetter, slik at eventuelle premaligne lesjoner kan oppdages og behandles tidlig. Voriconazole Accord bør seponeres dersom det oppdages premaligne hudlesjoner eller plateepitelkarsinomer (se avsnittet «Langtidsbehandling» under).
- Alvorlige hudbivirkninger
Alvorlige hudbivirkninger (SCAR) som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert ved bruk av vorikonazol. Hvis en pasient får utslett skal han/hun kontrolleres nøye og Voriconazole Accord seponeres hvis utslettet utvikler seg.

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 kortikosteroider) skal følges nøye for nedsatt binyrebarkfunksjon både under behandling og når vorikonazol blir 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

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

Plateepitelkarsinom i hud (SCC) (inkludert kutan SCC in situ, eller Bowens sykdom) har blitt rapportert ved langtidsbehandling med Voriconazole Accord.

Ikke-infeksiøs periostitt med forhøyede nivå av fluor og alkalisk fosfatase er rapportert hos transplanterte pasienter. Dersom en pasient utvikler skjelettsmerter og radiologiske funn som er forenlig med periostitt, bør seponering av Voriconazole Accord vurderes etter tverrfaglig diskusjon.

Synsbivirkninger

Etter markedsføring er det rapportert om langvarige synsbivirkninger, blant annet uklart syn, optisk nevritt og papilleødem (se pkt. 4.8).

Renale bivirkninger

Akutt nyresvikt er blitt observert hos alvorlig syke pasienter som behandles med vorikonazol. Pasienter som får vorikonazol behandles sannsynligvis samtidig med nefrotoksiske legemidler og har medvirkende forhold som kan resultere i nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.8).

Kontroll av nyrefunksjon

Pasienter skal monitoreres med tanke på utvikling av unormal nyrefunksjon. Dette bør omfatte laboratorieevaluering, spesielt serumkreatinin.

Kontroll av pankreasfunksjon

Pasienter, spesielt barn, med risikofaktorer for akutt pankreatitt (f.eks. nylig kjemoterapibehandling, hematopoetisk stamcelletransplantasjon [HSCT]), skal monitoreres nøye under behandling med Voriconazole Accord. Kontroll av amylase eller lipase i serum kan vurderes i denne kliniske situasjonen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.8 og 5.1). Vorikonazol er indisert til pediatriske pasienter fra 2 år og eldre. Det er observert hyppigere forekomst av økte leverenzymen 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 fototoksisitetsreaksjoner er høyere i den pediatriske populasjonen. Ettersom det er rapportert en utvikling mot SCC, er strenge tiltak for lysbeskyttelse sterkt anbefalt for denne pasientgruppen. Hos barn som opplever fotoaldringsskader som f.eks. lentiginer eller efelider, anbefales det å unngå sol. Pasientene bør ha dermatologisk oppfølging, 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)

Det anbefales at plasmanivåene av fenytoin følges nøye når fenytoin gis sammen med vorikonazol. Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin skal unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Efavirenz (CYP450-induktor; CYP3A-hemmer og -substrat)

Når vorikonazol administreres samtidig med efavirenz skal dosen med vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og dosen med efavirenz 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 9 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)

Det anbefales at full differensialtelling av blod og bivirkninger av rifabutin (f.eks. uveitt) overvåkes nøye når rifabutin gis samtidig med vorikonazol. Samtidig bruk av vorikonazol og rifabutin skal unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Ritonavir (potent CYP450-induktor; CYP3A4-hemmer og -substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol og lav dose ritonavir (100 mg to ganger daglig) skal unngås med mindre en vurdering av nytte/risiko hos pasienten forsvarer bruk av vorikonazol (se pkt. 4.3 og 4.5).

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

Samtidig administrering av vorikonazol med everolimus anbefales ikke, da vorikonazol forventes å føre til signifikant økning i everolimuskonsentrasjoner. Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne gi doseringsanbefalinger i slike tilfeller (se pkt. 4.5).

Metadon (CYP 3A4-substrat)

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

Korttidsvirkende opiat (CYP3A4-substrat)

Reduksjon i doseringen av alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat 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 gis samtidig med vorikonazol, og samtidig bruk av vorikonazol og fentanyl resulterte i en økning i gjennomsnittlig AUC_{0-∞} for fentanyl i en uavhengig publisert studie, kan hyppig monitorering for opiat-assosierte bivirkninger (inkludert en forlenget periode med respirasjonsovervåking) være nødvendig.

Langtidsvirkende opiat (CYP3A4-substrat)

Reduksjon i doseringen av oksykodon og andre langtidsvirkende opiat som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. hydrokodon) bør vurderes når de administreres samtidig med vorikonazol. Hyppig monitorering for opiat-assosierte bivirkninger kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Flukonazol (CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hemmer)

Samtidig administrering av oral vorikonazol og oral flukonazol resulterte i signifikant økning i C_{max} og AUC, for vorikonazol hos friske personer. Hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av vorikonazol og flukonazol som ville eliminert denne effekten har ikke blitt fastslått. Det anbefales å monitorere for vorikonazol-assosierte bivirkninger hvis vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose og skal derfor ikke gis til pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett. Pasienter som er på en natriumfattig diett, bør informeres om at dette legemidlet er så godt som "natriumfritt".

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 indukere 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 på friske voksne menn som fikk gjentatt dosering til steady state med oral vorikonazol 200 mg to ganger daglig. 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 det i tillegg er potensiale for at vorikonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av substanser som metaboliseres via CYP450 isoenzymer (noen antihistaminer, kinidin, cisaprid, pimozid og ivabradin) er samtidig administrering kontraindisert (se nedenfor og pkt. 4.3).

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom vorikonazol og andre legemidler er listet i tabellen nedenfor. Pilens retning for hver farmakokinetiske parameter er basert på 90 % konfidensintervall for at geometrisk gjennomsnittsratio er innenfor ($\leftrightarrow$), under ($\downarrow$) eller over ($\uparrow$) intervallet 80-125 % . Asterisken (*) indikerer en toveis-interaksjon. AUC_τ, AUC_t og AUC_{0-∞} representerer henholdsvis arealet under kurven for et doseringsintervall, fra tid null til tiden med detektérbar måling, og fra tid null til uendelig.

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

Legemiddel [Mekanisme for interaksjon]	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin og ivabradin [CYP3A4-substrater]	Ikke studert, men økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene kan føre til	Kontraindisert (se pkt. 4.3)

	QTc-forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	
Karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital, mefobarbital) [potente CYP450-induktorer]	Ikke studert, men karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater vil sannsynligvis gi signifikant reduksjon av vorikonazol plasmakonsentrasjon	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Efavirenz (en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer) [CYP45-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 % Vorikonazole $C_{\max}$ ↓ 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 standard doser av vorikonazol med efavirenz doser på 400 mg én gang daglig eller høyere er kontraindisert (se pkt. 4.3). Vorikonazol kan administreres sammen med efavirenz dersom vorikonazol vedlikeholdsdose økes til 400 mg to ganger daglig og efavirenz-dose reduseres til 300 mg én gang daglig. Når behandling med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til initial dose med efavirenz (se pkt. 4.2 og 4.4).
Ergotalkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin) [CYP3A4-substrater]	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider og føre til ergotisme.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Lurasidon [CYP3A4-substrat]	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av lurasidon.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
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)*	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 %	Samtidig bruk av vorikonazol og rifabutin skal unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen. Vedlikeholdsdose 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 hos pasienter mindre enn 40 kg) (se pkt. 4.2).

300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*	Rifabutin $C_{\max}$ ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %	Nøye overvåkning av full differensialtelling av blod og bivirkninger av rifabutin (f.eks. uveitt) anbefales når rifabutin administreres sammen med vorikonazol.
Rifampicin (600 mg én gang daglig) [<i>potent CYP450-induktor</i>]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Ritonavir (proteasehemmer) [<i>potent CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat</i>] Høy dose (400 mg to ganger daglig) Lav dose (100 mg to ganger daglig)*	Ritonavir $C_{\max}$ og 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 lav dose ritonavir (100 mg to ganger daglig) bør unngås, med mindre en vurdering av nytte/risiko for pasienten berettiger bruk av vorikonazol.
Johannesurt (prikkerikum) [<i>CYP450-induktor, P-gp-induktor</i>] 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)
Tolvaptan [<i>CYP3A-substrat</i>]	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 [<i>CYP3A-substrat</i>]	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)	Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 %	Det er ikke kjent hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av

[CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hemmer]	Flukonazol C _{max} Ikke kjent Flukonazol AUC _τ Ikke kjent	vorikonazol og flukonazol som vil eliminere denne effekten. Det anbefales å monitorere for vorikonazol-assosierte bivirkninger dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.
Fenytoin [CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor] 300 mg én gang daglig 300 mg én gang daglig (administrert samtidig 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 dersom nytten ikke oppveier risikoen. Nøye monitorering av plasmanivåene av fenytoin anbefales. Fenytoin kan gis 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 under 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.
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]	Maksimalt ble det sett en dobling av protrombintid. Selv om det ikke er studert, er det sannsynlig at vorikonazol gir økt plasmakonsentrasjon av kumariner, noe som kan føre til økning av protrombintid.	Nøye monitorering av protrombintid eller andre passende antikoagulasjonstester anbefales, og dosen med antikoagulantia bør justeres ved behov.
Ivakaftor [CYP3A4-substrat]	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til	Det anbefales å redusere dosen av ivakaftor.

	økning i ivakaftor plasmakonsentrasjoner med risiko for økte bivirkninger.	
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 trolig øke plasmakonsentrasjonene av andre benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 og føre til en forlenget sedativ effekt.	Dosereduksjon av benzodiazepiner bør vurderes.
Immunosuppressiva [CYP3A4-substrater] Sirolimus (2 mg enkeltdose) Everolimus [også P-gP-substrat] Ciklosporin (hos stabile nyretransplanterte pasienter som fikk kontinuerlig behandling med ciklosporin) Takrolimus (0,1 mg/kg enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 ganger Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 ganger Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av everolimus. Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70 % Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221 %	Samtidig administrering av vorikonazol og sirolimus er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av vorikonazol og everolimus anbefales ikke, da vorikonazol sannsynligvis vil føre til signifikant økning i konsentrasjoner av everolimus (se pkt. 4.4). Når behandling med vorikonazol initieres hos pasienter som allerede får ciklosporin, anbefales det at ciklosporindosen halveres og at ciklosporinnivåene følges nøye. Økte nivå av ciklosporin er blitt assosiert med nefrotoksisitet. <u>Når vorikonazol seponeres, må ciklosporinnivåene følges nøye og dosen økes ved behov.</u> 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 følges nøye. Økte nivå av takrolimus er blitt assosiert med nefrotoksisitet. <u>Når vorikonazol seponeres, må takrolimusnivåene følges nøye og dosen økes ved behov.</u>
Langtidsvirkende opiatier [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 opiatier som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. hydrokodon) bør vurderes. Hyppig monitorering for bivirkninger assosiert med opiatier 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 monitorering av bivirkninger og toksisitet relatert til metadon, inkludert forlengelse av QT-intervallet, anbefales. Dosereduksjon av metadon kan være nødvendig.
Ikke-steroider antiinflammatoriske midler (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 monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.
Omeprazol (40 mg én gang daglig)* [CYP2C19-inhibitor; 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 resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Ingen dosejustering av vorikonazol anbefales. 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/etinylostradiol (1 mg/0,035 mg én gang daglig)	Etinylostradiol C_{max} ↑ 36 % Etinylostradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Monitoring for bivirkninger relatert til orale antikonseptiva, samt bivirkninger relatert til vorikonazol, anbefales.

Korttidsvirkende opiatrer [CYP3A4-substrater] Alfentanil (20 mikrogram/kg enkeltdose, gitt samtidig med nalokson) Fentanyl (5 mikrogram/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 opiatrer med lignende struktur som alfentanil og som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. sufentanil) bør vurderes. Utvidet og hyppig monitorering for respirasjonsdepresjon og andre opiat-assosierte bivirkninger anbefales.
Statiner (f.eks. lovastatin) [CYP3A4-substrater]	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av statiner som metaboliseres via CYP3A4, noe som kan føre til rhabdomyolyse.	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, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av sulfonylurea og forårsake hypoglykemi.	Nøye monitorering av blodsukkeret anbefales. Dosereduksjon av sulfonylurea bør vurderes.
Vinkaalkaloider (f.eks. vinkristin og vinblastin) [CYP3A4-substrater]	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil 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. <i>In vitro</i> studier viser at vorikonazol kan hemme metabolismen av HIV-proteasehemmere, samt at metabolismen av vorikonazol kan hemmes av HIV-proteasehemmere.	Nøye monitorering med tanke på legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
Andre ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTIer) (f.eks. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-substrater, -hemmere eller CYP450-induktorer]	Ikke klinisk undersøkt. <i>In vitro</i> studier viser at metabolismen av vorikonazol kan hemmes av NNRTIer, samt at vorikonazol kan hemme metabolismen av NNRTIer. Disse funnene tyder på at metabolismen av vorikonazol kan induseres av en NNRTI.	Nøye monitorering med tanke på legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
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 AUC _τ ↑ 23 %	Ingen dosejustering
Digoksin (0,25 mg én gang daglig) [P-gp-substrat]	Digoxin C _{max} ↔ Digoxin AUC _τ ↔	Ingen dosejustering
Indinavir (800 mg tre ganger daglig) [CYP3A4-hemmer og -substrat]	Indinavir C _{max} ↔ Indinavir AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↔ Vorikonazol AUC _τ ↔	Ingen dosejustering
Makrolidantibiotika: Erytromycin (1 g to ganger daglig) [CYP3A4-hemmer] Azitromycin (500 mg én gang daglig)	Vorikonazol C _{max} og AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} og AUC _τ ↔ Effekt av vorikonazol på erytromycin eller azitromycin er ikke kjent.	Ingen dosejustering
Mykofenolsyre (1 g enkeltdose) [UDP-glukuronyltransferasesubstrat]	Mykofenolsyre C _{max} ↔ Mykofenolsyre AUC _t ↔	Ingen dosejustering
<u>Kortikosteroider</u> Prednisolon (60 mg enkeltdose) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon C _{max} ↑ 11 % Prednisolon AUC _{0-∞} ↑ 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 blir seponert (se pkt. 4.4).
Ranitidin (150 mg to ganger daglig) [øker gastrisk pH]	Vorikonazol C _{max} og AUC _τ ↔	Ingen dosejustering
<u>Flukloxacillin</u> [CYP450 induser]	Signifikant redusert plasmakonsentrasjon av vorikonazol er rapportert.	Dersom samtidig administrasjon av vorikonazol og flukloxacillin ikke kan unngås, overvåk for potensielt tap av effekt av vorikonazol (f.eks. ved terapeutisk legemiddelmonitorering); doseøkning av vorikonazol kan være nødvendig.

Formatted: Font: 11 pt, Norwegian (Bokmål)

Formatted: Font: 11 pt

Formatted Table

Formatted: Font: 11 pt

Formatted: Font: 11 pt, Italic, Norwegian (Bokmål)

Formatted: Swedish (Sweden)

Formatted: Swedish (Sweden)

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 ukjent.

Voriconazole Accord 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 påbegynnelse av behandling med Voriconazole Accord.

Fertilitet

I en dyrestudie ble det ikke påvist redusert fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Voriconazole Accord har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan forårsake forbigående og reversible synsendringer, som uklarhet, endret/økt synsmottagelighet og/eller fotofobi. Pasienter må unngå potensielt farlige oppgaver, 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 safety database 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 maligne blodsykdommer, HIV-infiserte pasienter med øsofagal candidiasis og refraktære sopp-infeksjoner, ikke- nøytrøpene pasienter med candidemi eller aspergillose og friske frivillige.

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

Alvorlighetsgraden av bivirkningene var generelt mild til moderat. Ingen klinisk signifikante forskjeller ble sett når sikkerhetsdataene ble analysert etter alder, rase eller kjønn.

Bivirkningstabell

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

Frekvenskategorier er som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\,000$), Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger rapportert hos pasienter som mottar vorikonazol:

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til <1/1000	Frekvens 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	lever-encefalopati, Guillain-Barré-syndrom, 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		

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til <1/1000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
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 respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	pustevansker ⁹	akutt lungesviktsyndrom (ARDS), lungeødem			
Gastro-intestinale sykdommer	diaré, oppkast, buksmerter, kvalme	keilitt, dyspepsi, forstoppelse, gingivitt	peritonitt, pankreatitt, tungeødem, duodenitt, gastroenteritt, glossitt		
Sykdommer i lever og galleveier	unormal leverfunksjonsprøve	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, fototoksitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatitt, papulært utslett, makulært utslett, eksem	toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, aktinisk keratose*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, legemiddelutslett, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	kutan lupus erythematosus*, efelider*, lentigo*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		ryggsmert	artritt		periostitt*

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i nyre og urinveier		akutt nyresvikt, hematuri	tubulær nyrenekrose, proteinuri, nefritt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	pyreksi	brystmerter, ansiktsødem ¹¹ , asteni, frysninger	reaksjon på infusjonsstedet, influenalignende 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 synsforstyrrelser (inkludert uklart syn, fotofobi, kloropsi, kromatopsi, fargeblindhet, cyanopsi, øyesykdom, regnbuesyn, nattblindhet, oscillopsi, fotopsi, flimmerskotom, redusert synsskarpheit, visuell lyshet, synsfeldefekter, mouches volantes/vitreous floaters og xantopsi) med vorikonazol svært vanlig. Disse synsforstyrrelsene var forbigående og fullt reversible, og hos de fleste opphørte de spontant innen 60 minutter. Ingen klinisk signifikante langtidseffekter ble observert. Det ble vist at reaksjonen svekkes etter gjentatte doser vorikonazol. Synsforstyrrelsene var vanligvis milde, resulterte sjelden i seponering og har ikke vært assosiert med langvarige følger. Synsforstyrrelser kan assosieres med høyere plasmakonsentrasjoner og/eller doser.

Virkningsmekanismen bak dette er ukjent, skjønt virkningsstedet er sannsynligvis i retina. I en studie med friske frivillige der man studerte innvirkningen av vorikonazol på retina-funksjonen, forårsaket vorikonazol en reduksjon av bølgeamplityden i elektroretinogrammet (ERG). ERG registrerer elektrisk aktivitet i retina. ERG-enderingene utviklet seg ikke videre i løpet av 29 dager med behandling og var fullt reversible ved seponering av vorikonazol.

Etter markedsføring har det vært rapportert om langvarige synsbivirkninger (se pkt. 4.4).

Hudreaksjoner

Hudreaksjoner var svært vanlige hos pasienter som ble behandlet med vorikonazol i kliniske studier, men disse pasientene hadde alvorlig underliggende sykdommer og fikk flere legemidler samtidig. De fleste utslett var av mild til moderat alvorlighetsgrad. Pasienter har utviklet alvorlige hudbivirkninger (SCAR), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) (mindre vanlig), toksisk epidermal nekrolyse

(TEN) (sjelden), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (sjelden) og erythema multiforme (sjelden) under behandling med vorikonazol (se pkt 4.4).

Hvis en pasient får utslett skal han/hun monitoreres nøye og Voriconazole Accord seponeres hvis utslettet utvikler seg videre. Fotosensitivetsreaksjoner som efelider, lentigo og aktinisk keratose er observert, spesielt ved langtidsbehandling (se også pkt. 4.4).

Det har vært rapportert om plateepitelkarsinom i hud (inkludert kutan SCC in situ, eller Bowens sykdom) hos pasienter behandlet med Voriconazole Accord i lengre perioder; mekanismen har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4).

Leverfunksjonsprøver

Den samlede insidensen av transaminaseøkninger $>3 \times \text{ULN}$ (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 ha en sammenheng med høyere plasmakonsentrasjoner og/eller doser. De fleste unormale leverfunksjonsprøver normaliserte seg enten under behandling uten dosejustering eller etter dosejustering, iberegnet seponering.

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

Profylakse

I en åpen, komparativ multisenterstudie som sammenlignet vorikonazol og itraconazol som primær profylakse hos voksne og ungdom med allogent 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 itraconazol-armen. 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 itraconazol.

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 leverenzymmer, rapportert som bivirkninger i kliniske studier (14,2 % økning i transaminaser hos pediatriske pasienter sammenlignet med 5,3 % hos voksne) hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne. Data innkommet etter markedsføring indikerer at det kan være en høyere forekomst av hudreaksjoner (særlig erytem) hos barn 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: fotosensitivetsreaksjoner (1), arytmier (1), pankreatitt (1), forhøyede bilirubinverdier i blodet (1), økte leverenzymmer (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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier var det 3 tilfeller av tilfeldig overdosering. Alle forekom hos pediatriske pasienter, som fikk opp til 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 til vorikonazol.

Vorikonazol fjernes ved hemodialyse med en clearance på 121 ml/min. Ved en overdose kan hemodialyse bidra til å fjerne vorikonazol fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk Triazol og tetrazole derivater, ATC-kode: JO2A C03

Virkningsmekanisme

Vorikonazol er et antimykotisk legemiddel av triazoltypen. Virkningsmekanismen er hemming av sopp-cytokrom P450-medierte 14-alfa-lanosterol demetylering, et essensielt trinn i biosyntesen av ergosterol. Akkumulering av 14-alfa-metylsteroler korrelerer med påfølgende tap av ergosterol i soppens celledannelse, og kan være årsaken til antifungal effekt av vorikonazol. Vorikonazol er vist å være mer selektiv for fungale cytokrom P450-enzymmer enn for ulike mammalske cytokrom P450 enzymesystem.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I 10 terapeutiske studier, var medianen for gjennomsnittlig og maksimal plasmakonsentrasjon i enkeltindivider i studiene henholdsvis 2425 nanogram/ml (inter-kvartil variasjonsbredde 1193 til 4380 nanogram/ml) og 3742 nanogram/ml (inter-kvartil variasjonsbredde 2027 til 6302 nanogram/ml). Det ble ikke funnet en positiv sammenheng mellom gjennomsnittlig, maksimum eller minimum plasmakonsentrasjon av vorikonazol og 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 i profylaktiske studier er ikke undersøkt.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Klinisk effekt definert som fullstendig eller partiell respons, er vist ved *Aspergillus* spp., inklusiv *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., inklusiv *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., inklusiv *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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. inkludert *T. beigelii*-infeksjoner.

In vitro aktivitet mot kliniske isolater er blitt observert for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. og *Histoplasma capsulatum*, med de fleste arter hemmet av vorikonazol konsentrasjoner i området 0,05 til 2 mikrogram/ml.

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

Brytningspunkter

Prøver av soppkultur og andre relevante laboratorieprøver (serologi, histopatologi) bør innhentes før behandling for å isolere og identifisere kausale organismer. Behandlingen kan innledes før resultatene av kulturene og andre laboratorieprøver er kjent; imidlertid bør anti-infektiv terapi justeres i henhold til resultatene så snart disse blir tilgjengelige.

Artene som mest hyppig er involvert i å forårsake infeksjoner hos mennesker, er *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* og *C. krusei*. Alle disse har vanligvis minste hemmende konsentrasjon (MIC) ("Minimal Inhibitory Concentration") på mindre enn 1 mg/L 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 flukonazol-resistente isolater, enn for flukonazol-følsomme isolater. Man bør derfor alltid forsøke å identifisere *Candida* ned 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

Candida- og Aspergillusarter	MIC brytningspunkt (mg/L)	
	≤S (Følsom)	>R (Resistent)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data
<i>Candida krusei</i>	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter for <i>Candida</i> ³	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Utilstrekkelige data ⁵	Utilstrekkelige data ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Utilstrekkelige data ⁵	Utilstrekkelige data ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Utilstrekkelige data ⁵	Utilstrekkelige data ⁵
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter ⁶	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data

¹ Stammer med MIC-verdier over Følsom/Intermediær (S/I)-brytningspunktet forekommer sjeldent, eller er enda ikke rapportert. Identifisering og antifungal følsomhetstesting av slike isolat skal gjentas, og dersom resultatet bekreftes, skal isolatet sendes til et referanselaboratorium. Inntil det foreligger data på klinisk respons for bekreftede isolater med MIC over gjeldende brytningspunkt for resistens, skal de rapporteres som resistente. Det ble oppnådd en klinisk respons på 76 % for infeksjoner forårsaket av artene nevnt ovenfor, da MIC-verdiene var lavere enn eller lik de epidemiologiske grenseverdiene. Villtype-populasjoner av *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* anses derfor for å være følsomme.

² De epidemiologiske grenseverdiene (ECOFF) for disse artene er generelt høyere enn for *C. albicans*.

³ Ikke-artsrelaterte brytningspunkter har blitt fastslått hovedsakelig på grunnlag av FK/FD-data og er uavhengig av MIC-distribusjoner for spesifikke *Candida*-arter. De skal kun brukes for organismer som ikke har spesifikke brytningspunkter.

⁴ Område for teknisk usikkerhet (ATU) er 2. Rapporteres som R med følgende kommentar: «I noen kliniske situasjoner (ikke-invasive infeksjonsformer) kan vorikonazol brukes, forutsatt at man har sikret tilstrekkelig eksponering».

⁵ ECOFF-verdiene for disse artene er generelt én dobbelfortynning høyere enn for *A. fumigatus*.

⁶ Ikke-artsrelaterte brytningspunkter er ikke fastslått.

Klinisk erfaring

Vellykket 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 mot *Aspergillus* spp. Effekten og den økte overlevelse med vorikonazol versus konvensjonell amfotericin B i den primære behandling av akutt invasiv aspergillose ble vist i en åpen, randomisert, multisenter studie 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 vorikonazol i.v. var 10 dager (fra 2-85 dager). Etter behandling med vorikonazol i.v., var median varighet av behandling med oral vorikonazol 76 dager (fra 2-232 dager).

En tilfredsstillende altomfattende respons (fullstendig eller partiell bedring av alle relaterte symptomer, radiografiske/bronkoskopiske abnormiteter tilstede ved baseline) ble sett i 53 % av pasientene som ble behandlet med vorikonazol sammenliknet med 31 % av pasientene som ble behandlet med sammenlignende preparat. 84-dagers overlevelsesraten for vorikonazol var statistisk signifikant høyere enn for sammenlignende preparat og en klinisk og statistisk signifikant fordel ble vist i favor av vorikonazol både vedrørende 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 pasienter med risikofaktorer for en dårlig prognose, inkludert *graft versus host* reaksjoner, og især cerebrale infeksjoner (normalt assosiert med nesten 100 % mortalitet).

Studiene inkluderte cerebral, sinus, pulmonal og disseminert aspergillose hos pasienter med benmarg- og organtransplantasjoner, hematologiske maligniteter, cancer og AIDS.

Candidemi hos ikke-nøytropene pasienter

Effekten av vorikonazol sammenliknet med behandlingsregimet av amfotericin B etterfulgt av fluconazol som hovedbehandling av candidemi, ble demonstrert i en åpen, sammenliknende studie. 370 ikke-nøytropene pasienter (over 12 år) med dokumentert candidemi ble inkludert i studien, hvorav 248 ble behandlet med vorikonazol. 9 pasienter i vorikonazol-gruppen og 5 pasienter i gruppen som fikk amfotericin B etterfulgt av fluconazol hadde også påvist soppinfeksjon i dype vev. Pasienter med nyresvikt ble ekskludert fra denne studien. Gjennomsnittlig (median) behandlingstid var 15 dager i begge behandlingsgruppene. I hovedanalysen ble suksessfull respons, slik som beskrevet av en *Data Review Committee (DRC)* som var blindet for studielegemiddel, definert som resorpsjon/forbedring i alle kliniske tegn og symptomer av infeksjon med en utrydding av *Candida* fra blod og steder med dype vevsinfeksjoner ved 12 uker etter endt behandling. Pasienter som ikke hadde en undersøkelse 12 uker etter endt behandling ble kategorisert som mislykket. I denne analysen ble en suksessfull respons sett hos 41 % av pasientene i begge behandlingsgruppene.

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

Tidspunkt	Vorikonazol (n = 248)	Amfotericin B → flukonazol (n = 122)
Endt behandling	178 (72 %)	88 (72 %)
2 uker etter endt behandling	125 (50 %)	62 (51 %)
6 uker etter endt behandling	104 (42 %)	55 (45 %)
12 uker etter endt behandling	104 (42 %)	51 (42 %)

Alvorlige refraktære *Candida*-infeksjoner

Studien omfattet 55 pasienter med alvorlige refraktære systemiske *Candida*-infeksjoner (inklusive candidemi, disseminert og annen invasiv candidiasis), hvor tidligere antimykotisk behandling, spesielt med flukonazol, har vist manglende effekt. Positivt resultat ble sett hos 24 pasienter (15 fullstendige og 9 partielle responser). I flukonazol-resistente non-*albicans* specier 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

Vorikonazol er vist å være effektiv mot følgende sjeldne sopp-patogener:

Scedosporium spp.: Det ble sett god 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 god respons hos 1 av 3 pasienter med infeksjoner forårsaket av flere enn en organisme iberegnet *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (3 fullstendige, 4 partielle responser) av 17 pasienter ble behandlet med vorikonazol med godt 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; 2 av dem ble behandlet med vellykket resultat.

De fleste pasientene som fikk vorikonazolbehandling av disse ovenfor nevnte sjeldne infeksjonene var intolerante for, eller refraktære overfor tidligere antimykotisk terapi.

Primærprofylakse mot invasive soppinfeksjoner – effekt hos HSCT-mottakere uten tidligere påvist eller sannsynlig IFI

Vorikonazol ble sammenlignet med itrakonazol som primærprofylakse i en åpen, komparativ multisenterstudie av voksne og ungdom med allogent HSCT uten tidligere påvist eller sannsynlig IFI. Suksess 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 allogent HSCT der 45 % av pasientene hadde AML. Av alle pasientene gjennomgikk 58 % myeloablative kondisjonering. 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.

Suksessrater og andre sekundære endepunkter er presentert i tabellen nedenfor:

Endepunkter for studien	Vorikonazol N = 224	Itrakonazol N = 241	Forskjell i proporsjoner og 95 % konfidensintervall (CI)	P-verdi
Suksess ved dag 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Suksess 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 til dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Utviklet påvist eller sannsynlig IFI til 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 proporsjoner, 95 % CI og p-verdier oppnådd etter justering for randomisering

Gjennombruddsandelen for IFI til dag 180 og det primære endepunktet for studien, som er suksess ved dag 180, for pasienter med henholdsvis AML og myeloablative kondisjonering er presentert i tabellen nedenfor:

AML

Endepunkter for studien	Vorikonazol (N = 98)	Itrakonazol (N = 109)	Forskjell i proporsjoner og 95 % konfidensintervall (CI)
-------------------------	-------------------------	--------------------------	---

Gjennombrudd IFI – dag 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Suksess ved dag 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)**

* Primært endepunkt for studien

** Med en margin på 5 % er non-inferioritet påvist

*** Forskjell i proporsjoner, 95 % CI oppnådd etter justering for randomisering

Myeloablativ kondisjonering

Endepunkter for studien	Vorikonazol (N = 125)	Itrakonazol (N = 143)	Forskjell i proporsjoner og 95 % konfidensintervall (CI)
Gjennombrudd IFI – dag 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Suksess 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 proporsjoner, 95 % CI oppnådd etter justering for randomisering

Sekundær profylakse av IFI – effekt hos HSCT-mottakere med tidligere påvist eller sannsynlig IFI.
Vorikonazol ble undersøkt som sekundær profylakse i en åpen, ikke-komparativ multisenterstudie av voksne med allogent HSCT, med tidligere påvist eller sannsynlig IFI. Primært endepunkt var forekomsthypenheten 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 IFI-er 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 zygomycose. Overlevelseshraten ved dag 180 var 80,0 % (32/40) og ved 1 år var den 70,0 % (28/40).

Behandlingens varighet

I kliniske studier fikk 705 pasienter vorikonazol i mer enn 12 uker, hvorav 164 pasienter fikk vorikonazol i mer enn 6 måneder.

Pediatrisk populasjon

Femtitt barn i alderen 2 til <18 år ble behandlet med vorikonazol i to prospektive, åpne, non-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 som undersøker QTc-intervallet

En placebo-kontrollert, randomisert, enkelt dose "crossover" studie ble utført hos friske frivillige for å undersøke effekten på QTc-intervallet ved tre orale doser med vorikonazol og ketokonazol. Placebo-korrigert gjennomsnittlig maksimal økning i QTc fra baseline 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 forsøkspersonene i gruppene hadde en økning i QTc som var ≥ 60 msek fra baseline. Ingen av forsøkspersonene hadde et intervall som oversteg den potensielt klinisk relevante terskelen på 500 msek.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til vorikonazol er undersøkt i friske individer, spesielle populasjoner og pasientgrupper. 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 av lymfatisk eller hematopoetisk vev), var de observerte farmakokinetiske karakteristika med rask og konsistent absorpsjon, akkumulering og ikke-lineær farmakokinetikk i samsvar med de sett hos friske individer.

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, i gjennomsnitt, ved å øke den orale dosen fra 200 mg to ganger daglig til 300 mg to ganger daglig fører dette til en 2,5-gang økning i eksponering (AUC_{τ}). Oral vedlikeholdsdose på 200 mg (eller 100 mg for pasienter som veier mindre enn 40 kg) gir tilnærmet lik eksponering for vorikonazol som 3 mg/kg i.v. Oral vedlikeholdsdose på 300 mg (eller 150 mg for pasienter som veier mindre enn 40 kg) gir tilnærmet lik eksponering som 4 mg/kg i.v. Når man gir det anbefalte intravenøse eller orale startdoseregime, oppnår man plasmakonsentrasjoner nær steady state innen de første 24 timer av dosering. Uten startdosen, får man ved to ganger daglig flerdosering akkumulering til steady state plasmakonsentrasjoner av vorikonazol på dag 6 hos de fleste individene.

Absorpsjon

Vorikonazol blir hurtig og nesten fullstendig absorbert ved oral administrering, med maksimum plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) oppnådd 1-2 timer etter dosering. Den orale biotilgjengeligheten av vorikonazol er estimert til 96 %. Ved gjentatte doser vorikonazol gitt ved måltider med høyt fettinnhold reduseres $C_{\max}$ og AUC_{τ} med henholdsvis 34 % og 24 %. Absorpsjon av vorikonazol påvirkes ikke av forandringer i gastrisk pH.

Distribusjon

Distribusjonsvolum for vorikonazol ved steady state er anslått til 4,6 l/kg, noe som tyder på utstrakt distribusjon i vev. Plasmaproteinbindingen er anslått til 58 %. Prøver av cerebrospinalvæske fra 8 pasienter i et *compassionate use program* ga påviselige vorikonazol konsentrasjoner hos alle pasientene.

Biotransformasjon

In vitro studier viste at vorikonazol metaboliseres ved hepatisk cytokrom P450 isoenzymer, CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4.

Den inter-individuelle variabiliteten av vorikonazols farmakokinetikk er stor.

In vivo studier indikerer at CYP2C19 er viktig i metabolismen av vorikonazol. Dette enzymet fremviser genetisk polymorfisme. Som et eksempel forventes 15-20 % av den asiatiske populasjonen å være "poor metabolisers". For kaukasiske og svarte er prevalensen av de som er "poor metabolisers" 3-5 %. Studier utført blant kaukasiske og japanske friske individer har vist at "poor metabolisers" i gjennomsnitt har 4 ganger høyere vorikonazol eksponering (AUC_{τ}) enn de homozygote ekstensivt metaboliserende. Individer som er heterozygote ekstensivt metaboliserende har i gjennomsnitt 2 ganger høyere vorikonazol eksponering enn deres homozygote ekstensivt metaboliserende motpart.

Hovedmetabolitten av vorikonazol er N-oksiden, som svarer for 72 % av de sirkulerende radiomerkede metabolitter i plasma. Denne metabolitten har minimal antifungal aktivitet, og medvirker ikke til den generelle effekten av vorikonazol.

Eliminasjon

Vorikonazol elimineres via hepatisk metabolisme med mindre enn 2 % av dosen utskilt uforandret i urinen.

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

Den terminale halvveringstiden til vorikonazol er doseavhengig og er ca. 6 timer ved 200 mg (oralt). På grunn av ikke-lineær farmakokinetikk, er den terminale halveringstiden ikke anvendelig til beregning av akkumulering eller eliminasjon av vorikonazol.

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

I en oral flerdosestudie, var C_{max} og AUC_{τ} hos friske unge kvinner 83 % henholdsvis 113 % høyere, enn for friske unge menn (18-45 år). I den samme studien ble det ikke observert noen signifikante forskjeller i C_{max} og AUC_{τ} hos friske eldre menn og friske eldre kvinner (≥ 65 år).

I det kliniske programmet ble det ikke gjort justering av dosen på grunnlag av kjønn. Sikkerhetsprofilen og plasmakonsentrasjoner sett hos mannlige og kvinnelige pasienter var lik. Derfor er ingen dosejustering basert på kjønn nødvendig.

Eldre

I en oral flerdosestudie var C_{max} og AUC_{τ} 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_{τ} ble observert mellom friske eldre kvinner (≥ 65 år) og friske unge kvinner (18-45 år).

I de terapeutiske studiene ble det ikke gjort noen dosejusteringer på basis av alder. En sammenheng mellom plasmakonsentrasjoner og alder ble sett. Vorikonazols sikkerhetsprofil hos unge og eldre pasienter var lik 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 pедиатriske 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, samt 200 mg to ganger daglig, ble evaluert i 3 pедиатriske farmakokinetikkstudier. Intravenøse startdoser på 6 mg/kg i.v. 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 variasjon mellom individene ble sett hos de pедиатriske pasientene sammenlignet med voksne.

En sammenlikning av populasjonsfarmakokinetiske data hos barn og voksne, indikerte at estimert total eksponering (AUC_{τ}) hos barn etter administrering av en startdose på 9 mg/kg i.v. var sammenlignbar med AUC_{τ} hos voksne som hadde fått en startdose på 6 mg/kg i.v.. Estimert total eksponering hos barn etter administrering av i.v. vedlikeholdsdoser på 4 og 8 mg/kg to ganger daglig var sammenlignbar med estimert total eksponering hos voksne som fikk henholdsvis 3 og 4 mg/kg i.v. to ganger daglig. Estimert total eksponering hos barn etter administrering av en oral vedlikeholdsdose på 9 mg/kg (maksimalt 350 mg) to ganger daglig var sammenlignbar med estimert total eksponering hos voksne etter 200 mg gitt oralt to ganger daglig. En intravenøs dose på 8 mg/kg vil gi vorikonazol-eksponering som er ca. 2 ganger høyere enn en oral dose på 9 mg/kg.

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

Eksponering for vorikonazol var hos flesteparten av ungdommene tilsvarende 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 barns metabolisme enn voksnes. 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 endosestudie (200 mg) på pasienter med normal nyrefunksjon og mild (kreatininclearance 41-60 ml/min) til alvorlig (kreatininclearance < 20 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, var ikke farmakokinetikken av vorikonazol signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon.

Plasmaproteinbindingen for vorikonazol var lik for pasienter med forskjellig grad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Etter en oral enkeltdose (200 mg), var AUC 233 % høyere hos pasienter med mild til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Proteinbindingen for vorikonazol var ikke affisert ved svekket leverfunksjon.

I en oral flerdosestudie var AUC_τ lik hos pasienter med moderat levercirrhose (Child-Pugh B) som fikk en vedlikeholdsdose på 100 mg to ganger daglig og hos pasienter 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 indikerte at leveren var målorganet. Hepatotoksisitet inntraff ved plasmakonsentrasjoner tilsvarende de man oppnår ved terapeutiske doser i mennesker, som med andre antimykotiske legemidler. I rotter, mus og hunder medførte vorikonazol minimale adenale endringer. Konvensjonelle studier vedrørende sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller karsinogent potensiale avslørte ikke noen spesiell risiko for mennesker.

I reproduksjonstudier viste vorikonazol seg å være teratogent hos rotter og embryotoksisk hos kaniner ved systemiske eksponeringer lik de man får i mennesker ved terapeutiske doser. I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter ved eksponeringer lavere enn de man får i mennesker ved terapeutiske doser, forlenget vorikonazol varigheten av svangerskapet og fødselen og ga vanskelig fødsel med påfølgende maternell mortalitet og redusert perinatal overlevelse av avkom. Effektene på fødsel er sannsynligvis mediert av arts-spesifikke mekanismer, og omfatter reduksjon av østradiolnivåer, og er i overensstemmelse med de som er sett ved andre antimykotiske azolforbindelser. Administrering av vorikonazol induerte ikke redusert fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter ved eksponering som tilsvarer eksponeringen som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Pregelatinisert stivelse
Krysskarmellosenatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Laktosemonohydrat
Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC / aluminiumsblistre i pakninger på 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller PVC / aluminiumsblistre med enhetsdoser i pakningsstørrelser på 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 eller 100x1 filmdrasjerte tabletter.

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.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Vorikonazol Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/001-009,
EU/1/13/835/019-024

Vorikonazol Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/010-018,
EU/1/13/835/025-030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.mai 2013
Dato for siste fornyelse: 8. februar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**
 - Brosjyre til helsepersonell med spørsmål og svar om fototoksitet, SCC og levertoksitet:
 - Gir helsepersonell råd om risikoen for fototoksitet, hud-SCC og levertoksitet assosiert med bruk av vorikonazol.
 - Gir helsepersonell gjeldende anbefalinger for overvåking og håndtering av denne risikoen.

- Minner helsepersonell om å bruke sjekklisten og pasientkortet, samt hvordan man skaffer flere eksemplarer.
- Sjekkliste til helsepersonell angående fototoksisitet, SCC og levertoksisitet:
 - Minner helsepersonell om risikoen for fototoksisitet, hud-SCC og levertoksisitet rapportert ved bruk av vorikonazol.
 - Gir helsepersonell gjeldende anbefalinger for overvåkning og håndtering av disse risikoene.
 - Minner helsepersonell om å drøfte risikoen for fototoksisitet/hud-SCC og levertoksisitet, hva man må se etter, samt hvordan og når man bør søke umiddelbart tilsyn, med pasienten/omsorgspersonen.
 - Minner helsepersonell om å gi pasienten et pasientkort.
- Pasientkort vedrørende fototoksisitet og SCC:
 - Minner pasientene om risikoen for fototoksisitet og hud-SCC.
 - Minner pasientene om når og hvor de skal rapportere relevante tegn og symptomer på fototoksisitet og hudkreft.
 - Minner pasientene om å ta forholdsrelger for å minimere risikoen for hudreaksjoner og hud-SCC (ved å unngå eksponering for direkte sollys og ved å bruke solkrem og beskyttende klær) og å informere helsepersonell dersom de opplever relevante unormale hudtilstander.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE (blisterpakning 50 mg filmdrasjerte tabletter - pakning med 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletter)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
vorikonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vorikonazol

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmdrasjerte tabletter
10 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
10x1 filmdrasjerte tabletter
14x1 filmdrasjerte tabletter
28x1 filmdrasjerte tabletter
30x1 filmdrasjerte tabletter
56x1 filmdrasjerte tabletter
100x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/835/001 2 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/002 10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/003 14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/004 20 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/005 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/006 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/007 50 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/008 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/009 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/019 10x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/020 14x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/021 28x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/022 30x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/023 56x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/024 100x1 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Voriconazole Accord 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART
FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister (blisterark for 50 mg filmdrasjerte tabletter (alle blisterpakninger))

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
vorikonazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE (blisterpakning for 200 mg filmdrasjerte tabletter - pakning med 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
vorikonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg vorikonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmdrasjerte tabletter
10 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
10x1 filmdrasjerte tabletter
14x1 filmdrasjerte tabletter
28x1 filmdrasjerte tabletter
30x1 filmdrasjerte tabletter
56x1 filmdrasjerte tabletter
100x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget for bruk.
Til oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/835/010 2 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/011 10 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/012 14 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/013 20 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/014 28 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/015 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/016 50 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/017 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/018 100 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/025 10x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/026 14x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/027 28x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/028 30x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/029 56x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/13/835/030 100x1 filmdrasjerte tabletter

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Voriconazole Accord 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister (blisterark for 200 mg filmdrasjerte tabletter (alle blisterpakninger))

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
vorikonazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Voriconazole Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter
Voriconazole Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter
vorikonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Voriconazole Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Voriconazole Accord
3. Hvordan du bruker Voriconazole Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Voriconazole Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Voriconazole Accord er og hva det brukes mot

Voriconazole Accord inneholder virkestoffet vorikonazol. Voriconazole Accord er et legemiddel mot sopp. Det virker ved å drepe eller stoppe veksten av soppen som forårsaker infeksjoner.

Det brukes for å behandle pasienter (voksne og barn over 2 år) som har:

- invasiv aspergillose (en type soppinfeksjon som skyldes *Aspergillus sp.*),
- candidemi (en annen type soppinfeksjon som skyldes *Candida sp.*) hos ikke-nøytropene pasienter (pasienter uten unormalt lavt antall hvite blodceller),
- alvorlig invasiv *Candida sp.*-infeksjon når soppen er motstandsdyktig mot flukonazol (et annet legemiddel mot sopp),
- alvorlig soppinfeksjon som skyldes *Scedosporium sp.* eller *Fusarium sp.* (to forskjellige sopparter).

Voriconazole Accord er beregnet til pasienter som har soppinfeksjoner som forverres, og som kan være livstruende.

Forebygging av soppinfeksjoner hos benmargstrasplanterte høyrisikopasienter.

Dette preparatet skal kun brukes under tilsyn av lege.

2. Hva du må vite før du bruker Voriconazole Accord

Bruk ikke Voriconazole Accord:

- Dersom du er allergisk overfor vorikonazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Det er svært viktig at du informerer legen din eller apoteket dersom du tar eller har tatt andre legemidler, selv om de kan skaffes uten resept, eller naturlegemidler.

Legemidlene i listen som følger nedenfor skal ikke tas samtidig med din behandling med Voriconazole Accord:

- Terfenadin (brukes mot allergi)
- Astemizol (brukes mot allergi)
- Cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- Pimozid (brukes til behandling av psykiske sykdommer)
- Kinidin (brukes mot uregelmessig hjerterytme)
- Ivabradin (brukes mot symptomer på kronisk hjertesvikt)
- Efavirenz (brukes til behandling av HIV) i doser på 400 mg eller mer én gang daglig
- Rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose)
- Karbamazepin (brukes for å behandle kramper)
- Fenobarbital (brukes mot alvorlige søvnproblemer og kramper)
- Ergotalkaloider (for eksempel ergotamin, dihydroergotamin; brukes ved migrene)
- Sirolimus (brukes til transplanterte pasienter)
- Ritonavir (brukes til behandling av HIV) i doser på 400 mg eller mer to ganger daglig
- Johannesurt (prikkerikum, naturlegemiddel)
- Naloksegeol (brukes til behandling av forstoppelse som skyldes visse smertestillende legemidler som kalles opioider (f.eks. morfin, oksykodon, fentanyl, tramadol, kodein))
- Tolvaptan (brukes til behandling av hyponatremi (lave nivåer av natrium i blodet) eller til å bremse nedgang i nyrefunksjonen hos pasienter med polycystisk nyresykdom)
- Lurasidon (brukes til å behandle depresjon)
- Venetoklaks (brukes til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Voriconazole Accord dersom:

- du har hatt en allergisk reaksjon på andre azoler.
- du har, eller noensinne har hatt, en leversykdom. Dersom du har en leversykdom, er det mulig at legen din vil forskrive en lavere dose Voriconazole Accord. Legen skal også måle leverfunksjonen din under behandling med Voriconazole Accord ved å ta blodprøver.
- du har en kjent kardiomyopati, uregelmessig hjerterytme, langsam hjerterytme eller unormalt elektrokardiogram (EKG) kalt 'langt QTc-syndrom'.

Du skal unngå å utsette deg for sol under behandling. Det er viktig å bruke solkrem med høy solfaktor og dekke til hudområder som er utsatt for sollys, da huden kan bli ekstra følsom for solens UV-stråler. Disse forsiktighetsreglene gjelder også for barn.

Når du behandles med Voriconazole Accord:

- fortell legen din øyeblikkelig dersom du
 - blir solbrent
 - får betydelig hudutslett eller blemmer
 - får bensmerter.

Hvis du utvikler hudforandringer som de som er nevnt ovenfor, kan legen din henvise deg til en hudlege, som etter en konsultasjon kan avgjøre om det er viktig at du undersøkes regelmessig. Det er en liten sjanse for utvikling av hudkreft ved langvarig bruk av Voriconazole Accord.

Snakk med lege dersom du utvikler tegn på "binyreinsuffisiens", der binyrene ikke produserer tilstrekkelige mengder av visse steroidhormoner, som kortisol (noe som kan føre til symptomer som kronisk eller langvarig utmattelse, muskelsvakheter, tap av appetitt, vekttap, magesmerter).

Snakk med lege hvis du utvikler tegn på "Cushings syndrom" som gjør at kroppen produserer for mye av hormonet kortisol. Dette kan føre til symptomer som: vektøkning, fettansamling mellom skuldrene,

måneansikt, mørkere hud på mage, lår, bryst og armer, tynn hud, får lett blåmerker, høyt blodsukker, overdreven hårvækst, overdreven svette.

Legen din skal overvåke lever- og nyrefunksjonen din ved å ta blodprøver.

Barn og ungdom

Voriconazole Accord skal ikke gis til barn under 2 år.

Andre legemidler og Voriconazole Accord

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Noen legemidler kan, når de tas samtidig med Voriconazole Accord, påvirke effekten av Voriconazole Accord, eller Voriconazole Accord kan påvirke effektene av disse legemidlene.

Fortell legen din hvis du tar følgende legemiddel, da samtidig behandling med Voriconazole Accord skal unngås hvis mulig:

- Ritonavir (brukes til behandling av HIV) i doser på 100 mg to ganger daglig
- Glasdegib (brukes til behandling av kreft) – hvis du må bruke begge legemidler, vil legen din overvåke hjerterytmen din regelmessig

Fortell legen din hvis du tar noen av de følgende legemidlene, da samtidig behandling med Voriconazole Accord skal unngås hvis mulig, og dosejustering av vorikonazol kan være nødvendig:

- Rifabutin (brukes til behandling av tuberkulose). Dersom du allerede behandles med rifabutin, vil det være nødvendig å overvåke dine blodverdier og mulige bivirkninger av rifabutin.
- Fenytoin (brukes til behandling av epilepsi). Dersom du allerede behandles med fenytoin, vil det være nødvendig å overvåke konsentrasjonen av fenytoin i blodet ditt når du behandles med Voriconazole Accord, og dosen din kan bli justert.

Fortell legen din dersom du tar noen av de følgende legemidlene, da dosejustering eller kontroll kan være nødvendig for å undersøke om legemidlene og/eller Voriconazole Accord fortsatt har den ønskede effekt:

- Warfarin og andre blodfortynnende midler (for eksempel fenprokumon, acenokumarol; brukes for å hemme blodets evne til å levre seg)
- Ciklosporin (brukes til transplanterte pasienter)
- Takrolimus (brukes til transplanterte pasienter)
- Sulfonylearepreparater (for eksempel tolbutamid, glipizid og glybirid) (brukes mot diabetes)
- Statiner (for eksempel atorvastatin, simvastatin) (brukes for å senke kolesterolet)
- Benzodiazepiner (for eksempel midazolam, triazolam) (brukes mot alvorlige søvnproblemer og stress)
- Omeprazol (brukes til behandling av magesår)
- P-piller (hvis du bruker Voriconazole Accord samtidig som du bruker p-piller, kan du få bivirkninger som kvalme og menstruasjonsforstyrrelser)
- Vinkaalkaloider (for eksempel vinkristin og vinblastin) (brukes for å behandle kreft)
- Tyrosinkinasehemmere (f.eks. aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (brukes til behandling av kreft)
- Tretinoin (brukes til behandling av leukemi)
- Indinavir og andre HIV proteasehemmere (brukes til behandling av HIV)
- Non-nukleosid revers transkriptasehemmere (for eksempel efavirenz, delavirdin, nevirapin) (brukes til behandling av HIV) (noen doser av efavirenz kan IKKE tas samtidig som Voriconazole Accord)
- Metadon (brukes til behandling av heroinavhengighet)

- Alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiater, slik som sufentanil (smertestillende brukt ved kirurgiske inngrep)
- Oksykodon og andre langtidsvirkende opiater som hydrokodon (brukes ved moderat til sterk smerte)
- Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (for eksempel ibuprofen, diklofenak) (brukes til behandling av smerter og inflammasjon)
- Flukonazol (brukes ved soppinfeksjon)
- Everolimus (brukes til behandling av langtkommen nyrekreft og hos transplanterte pasienter)
- Letermovir (brukes for å forebygge sykdom forårsaket av cytomegalovirus (CMV) etter beinmargstransplantasjon)
- Ivakaftor: brukes til behandling av cystisk fibrose
- Flukloksacillin (antibiotika brukt mot bakterielle infeksjoner)

Graviditet og amming

Voriconazole Accord skal ikke tas under graviditet, hvis ikke legen din har foreskrevet dette. Sikker prevensjon må brukes av kvinner som kan bli gravide. Ta kontakt med legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar Voriconazole Accord.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Voriconazole Accord kan forårsake tåkesyn eller ubehagelig følsomhet for lys. Ved en slik påvirkning må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Ta kontakt med legen din dersom du opplever dette.

Voriconazole Accord inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar Voriconazole Accord.

Voriconazole Accord inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 50 mg tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 200 mg tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Voriconazole Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil bestemme doseringen avhengig av hvor mye du veier og hvilken type infeksjon du har.

Den anbefalte doseringen til voksne (inklusive eldre pasienter) er som følger:

	Tabletter	
	Pasienter 40 kg og mer	Pasienter under 40 kg
Dosering de første 24 timene (startdose)	400 mg hver 12. time i de første 24 timene	200 mg hver 12. time i de første 24 timene
Dosering etter de første 24 timene (vedlikeholdsdose)	200 mg to ganger daglig	100 mg to ganger daglig

Avhengig av hvordan din reaksjon på behandlingen er, kan legen vurdere å øke dosen til 300 mg to ganger daglig.

Legen kan velge å redusere dosen hvis du har en mild til moderat cirrhose (leversykdom).

Bruk hos barn og ungdom

Den anbefalte doseringen til barn og tenåringer er som følger:

	Tabletter	
	Barn fra 2 år og opp til 12 år, samt tenåringer fra 12 til 14 år som veier mindre enn 50 kg	Tenåringer fra 12 til 14 år som veier 50 kg eller mer, samt alle tenåringer eldre enn 14 år
Dosering de første 24 timene (startdose)	Behandlingen din vil startes som en infusjon	400 mg hver 12. time i de første 24 timene
Dosering etter de første 24 timene (vedlikeholdsdose)	9 mg/kg to ganger daglig (maksimal dose på 350 mg to ganger daglig)	200 mg to ganger daglig

Avhengig av din respons på behandlingen, kan legen velge å øke eller redusere den daglige dosen.

- Tabletter må kun gis hvis barnet er i stand til å svelge tabletter.

Ta tablettene minst én time før, eller én time etter måltid. Svelg tablettene hel med litt vann.

Dersom du eller barnet ditt bruker Voriconazole Accord for å forebygge soppinfeksjoner, kan legen stoppe behandlingen med Voriconazole Accord dersom du eller barnet ditt får bivirkninger som er knyttet til behandlingen.

Dersom du tar for mye av Voriconazole Accord

Dersom du tar flere tabletter enn foreskrevet (eller hvis noen annen tar dine tabletter) må du umiddelbart kontakte lege, sykehus eller Giftinformasjonssentralen (tlf. 22 59 13 00). Ta pakningen med Voriconazole Accord-tabletter med deg. Du kan oppleve unormal følsomhet for lys dersom du tar mer Voriconazole Accord enn du skal.

Dersom du har glemt å ta Voriconazole Accord

Det er viktig å ta Voriconazole Accord-tablettene regelmessig til samme tid hver dag. Hvis du glemmer å ta en dose, ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandlingen med Voriconazole Accord

Det er vist at ved å ta alle doser til riktig tid kan effekten av behandlingen øke betydelig. Det er derfor viktig å fortsette å ta Voriconazole Accord på riktig måte som beskrevet ovenfor, hvis ikke legen ber deg avslutte behandlingen.

Fortsett å ta Voriconazole Accord til legen ber deg slutte. Avslutt ikke behandlingen tidlig ettersom det er mulig at infeksjonen ennå ikke er kurert. Pasienter med svekket immunsystem eller de med vanskelige infeksjoner kan trenge langtidsbehandling for å forhindre at infeksjonen kommer tilbake.

Når behandling med Voriconazole Accord avsluttes av legen din, skal du ikke oppleve noen virkninger av dette.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom noen bivirkninger inntreffer, er de fleste sannsynligvis ubetydelige og forbigående. Noen kan imidlertid være alvorlige og trenge medisinsk tilsyn.

Alvorlige bivirkninger - Slutt å ta Voriconazole Accord og oppsøk lege umiddelbart

- Utslett
- Gulsott; endringer i blodprøver som måler leverfunksjon
- Betennelse i bukspyttkjertelen

Andre bivirkninger

Svært vanlige: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- Synshemming (endret synsevne, inkludert uklart syn, endret fargesyn, uvanlig lysfølsomhet, fargeblindhet, øyesykdom, syn av ringer rundt lyspunkter, nattblindhet, skjelvende synsbilde, syn av gnister, flyktige synsfornemmelser, nedsatt synsskarphet, lyshet, tap av normalt synsfelt, flekker foran øynene)
- Feber
- Utslett
- Kvalme, oppkast, diaré
- Hodepine
- Hovne (oppsvulmede) armer eller ben
- Magesmerter
- Pustevansker
- Økt nivå av leverenzymmer

Vanlige: kan ramme inntil 1 av 10 personer

- Bihulebetennelse, betennelse i tannkjøttet, frysninger, svakhet
- Lavt antall (også alvorlig) av noen typer røde (noen ganger knyttet til en immunreaksjon) og/eller hvite blodceller (noen ganger med feber), lavt antall blodplater som hjelper blodet å levre seg

- Lavt blodsukker, lavt kaliumnivå i blodet, lavt natriumnivå i blodet
- Uro, depresjon, forvirring, agitasjon, søvnvansker, hallusinasjoner
- Anfall, skjelvninger eller ukontrollerte muskelbevegelser, kribling eller unormal følelse i huden, økning i muskeltonus, søvnighet, svimmelhet
- Blødning i øyet
- Hjerterytme problemer inkludert veldig rask hjerterytme, veldig langsam hjerterytme, besvimelse
- Lavt blodtrykk, betennelse i en blodåre (en vene) (som kan ha sammenheng med dannelsen av en blodpropp)
- Akutte pustevansker, brystmerter, hevelse i ansiktet (munn, lepper og rundt øyne), væske som samles i lungene
- Forstoppelse, fordøyelsesbesvær, betennelse i leppene
- Gulsott, betennelse i leveren og leverskade
- Hudutslett, som kan føre til alvorlig blemmedannelse og avflassing av huden kjennetegnet ved et flatt, rødt område på huden som er dekket med små, sammenflytende klumper, rødlig farge på huden
- Kløe
- Hårtap
- Ryggsmarter
- Nyresvikt, blod i urinen, endringer i prøver av nyrefunksjonen

Mindre vanlige: kan ramme inntil 1 av 100 personer

- Influensalignende symptomer, irritasjon og betennelse i mage-tarmkanalen, betennelse i mage-tarmkanalen som forårsaker antibiotika-assosiert diaré, betennelse i lymfekarene
- Betennelse i det tynne vevet på innsiden av bukveggen og som dekker bukens organ
- Forstørrede lymfekjertler (kan være smertefulle), benmargssvikt, økt antall eosinofile
- Redusert binyrefunksjon, for lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- Unormal hjernefunksjon, Parkinson-liknende symptomer, nerveskade som gir nummenhet, smerte, prikking eller brennende følelse i hender eller føtter
- Balanse- eller koordinasjonsproblemer
- Hevelse i hjernen
- Dobbelt syn, alvorlige øyetilstander, inkludert: smerte og betennelse i øye og øyelokk, unormal øyebevegelse, skade på synsnerven som resulterer i redusert syn, hevelse i synsnervpapillen
- Nedsatt følsomhet for berøring
- Smaksforstyrrelser
- Hørselsproblemer, ringing i ørene, vertigo
- Betennelse i enkelte indre organer – bukspyttkjertelen og tolvfingertarmen, hevelse og betennelse i tungen
- Forstørret lever, leversvikt, sykdom i galleblæren, gallesteiner
- Leddbetennelse, betennelse i venene under huden (som kan ha sammenheng med dannelse av en blodpropp)
- Nyrebetennelse, proteiner i urinen, nyreskade
- Veldig rask hjerterytme eller hjerteslag som hoppes over, noen ganger med uregelmessige elektriske impulser
- Unormalt elektrokardiogram (EKG)
- Forhøyet kolesterol i blodet, økt mengde urinstoff i blodet
- Allergiske hudreaksjoner (iblant alvorlige), inkludert livstruende hudsykdom som forårsaker smertefulle blemmer og sår på hud og slimhinner, særlig i munnen, hudbetennelse, elveblest, solbrenthet eller alvorlig hudreaksjon etter lys- eller soleksponering, rødhet og irritasjon i huden, rød eller lilla misfarging av huden som kan skyldes lavt antall blodplater, eksem
- Reaksjon på infusjonsstedet
- Allergiske reaksjoner eller overdreven immunrespons

Sjeldne: kan ramme inntil 1 av 1000 personer

- For høy aktivitet i skjoldbruskkjertelen

- Svekket hjernefunksjon som er en alvorlig komplikasjon ved leversykdom
- Tap av mesteparten av fibre i synsnerven, uklar hornhinne, ufrivillige øyebevegelser
- Blemmer forårsaket av lysfølsomhet
- En forstyrrelse hvor kroppens immunsystem angriper deler av det perifere nervesystemet
- Problemer med hjerterytmen eller hjertets impulsoverføring (noen ganger livstruende)
- Livstruende allergisk reaksjon
- Sykdom i blodets koagulasjonssystem
- Allergiske hudreaksjoner (noen ganger alvorlige), inkludert rask hevelse (ødem) av lærhud, underhudsvev, slimhinnevev og vev under slimhinner, kløende eller såre flekker av tykk, rød hud med sølvaktige hudflak, irritasjon i hud- og slimhinnemembraner, livstruende hudsykdom som gjør at store deler av overhuden, det ytterste hudlaget, løsner fra hudlagene under
- Små, tørre, skjellaktige hudflekker, noen ganger med forhøyelser i huden

Bivirkninger med ukjent hyppighet:

- Fregner og pigmentflekker

Andre viktige bivirkninger hvor hyppigheten ikke er kjent, men som bør rapporteres til legen din umiddelbart:

- Hudkreft
- Betennelse i vevet som omgir ben
- Røde, flassende flekker eller ringformede hudskader som kan være et symptom på en autoimmun sykdom kalt kutan lupus erythematosus

Siden Voriconazole Accord er kjent for å påvirke lever og nyrer, skal legen overvåke lever- og nyrefunksjonen din ved å ta blodprøver. Du må fortelle legen din dersom du får magesmerter eller hvis avføringen din får en annen konsistens enn tidligere.

Det er rapportert om hudkreft hos pasienter som har blitt behandlet med Voriconazole Accord over lengre perioder.

Solbrenthet eller alvorlig hudreaksjon etter lys- eller soleksponering forekom hyppigere hos barn. Hvis du eller barnet ditt utvikler hudforandringer, kan legen din henvise deg til en hudlege, som etter en konsultasjon kan avgjøre om det er viktig at du eller barnet ditt undersøkes regelmessig. Det har blitt observert hyppigere forekomst av økt nivå av leverenzymmer hos barn.

Dersom noen av disse bivirkningene vedvarer eller er plagsomme, vennligst informer legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Voriconazole Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Voriconazole Accord

- Virkestoff er vorikonazol. Hver tablett inneholder enten 50 mg vorikonazol (Voriconazole Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter) eller 200 mg vorikonazol (Voriconazole Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter).
- Andre innholdsstoffer er: *I tablettkjernen*; laktosemonohydrat, pregelatinisert stivelse, krysskarmellosenatrium, povidon og magnesiumstearat. *I filmdrasjeringen*; hypromellose, titandioksid (E171), laktosemonohydrat og triacetin (se avsnitt 2, Voriconazole Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter eller Voriconazole Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktose og natrium).

Hvordan Voriconazole Accord ser ut og innholdet i pakningen

Voriconazole Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter finnes som hvite til gråhvite, runde filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 7 mm, merket med "V50" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Voriconazole Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter finnes som hvite til gråhvite, avlange filmdrasjerte tabletter, ca. 15,6 mm lange og 7,8 mm brede, merket med "V200" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Voriconazole Accord 50 mg filmdrasjerte tabletter og 200 mg filmdrasjerte tabletter finnes i pakninger på 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 og 100 eller enhetsdoseblister (PVC / aluminium) som inneholder 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 eller 100x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

Tilvirker

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.