

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Sandoz 50 mg filmdrasjerte tabletter

Voriconazole Sandoz 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg vorikonazol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 61,1 mg laktose (som monohydrat).

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg vorikonazol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 244,2 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

50 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvite til gulhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter som er preget med "50" på den ene siden og er glatte på den andre siden.

Lengde: $7,1 \pm 0,3$ mm

Tykkelse $3,50 \text{ mm} \pm 0,30 \text{ mm}$

200 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvite til gulhvite, bikonvekse, kapselformede, filmdrasjerte tabletter som er preget med "200" på den ene siden og er glatte på den andre siden.

Lengde: $15,9 \pm 0,3$ mm

Tykkelse $6,20 \text{ mm} \pm 0,30 \text{ mm}$

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vorikonazol 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 Sandoz 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).

Voriconazole Sandoz leveres som 50 mg og 200 mg filmdrasjerte tabletter. Vorikonazol leveres også som 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning og som 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon, men ikke under dette handelsnavnet.

Behandling

Voksne

Behandlingen må startes med spesifisert startdoseregime enten som intravenøs eller oral Voriconazole Sandoz 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:

	Intravenøst	Oralt	
		Pasienter på 40 kg og mer*	Pasienter under 40 kg*
Startdose-regime (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 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 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 om 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:

	Intravenøst	Oralt
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 (maksimaldose er 350 mg to ganger daglig)

Merk: Basert på en 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 initiere behandlingen med intravenøst regime, og oralt regime bør kun vurderes bare når det foreligger signifikant klinisk forbedring. Det gjøres oppmerksom på at en intravenøs dose på 8 mg/kg vil gi en vorikonazol-eksponering som er ca. 2 ganger høyere enn ved en oral dose på 9 mg/kg.

Disse orale doseringsanbefalingene til barn er basert på studier hvor vorikonazol ble administrert 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 behandling 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 initielt). 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 initielt).

Bruk til pediatriske pasienter fra 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 soppinfeksjoner (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 om 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 efavirenzdosen reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol avsluttes, skal man gå tilbake til startdosen med efavirenz (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken for oralt administrert vorikonazol.

Dosejustering er derfor ikke nødvendig for pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Vorikonazol fjernes ved hemodialyse med en clearance på 121 ml/min. Fire timer dialyse 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 assosiert 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. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon må følges nøye med tanke på legemiddeltoksisitet (se også pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Voriconazole Sandoz hos barn under 2 år er ikke kjent. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Voriconazole Sandoz filmdrasjerte tabletter skal tas minst én time før eller én time etter et 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 (prikkerikum), da disse legemidlene sannsynligvis vil senke plasmakonsentrasjonen av vorikonazol betydelig (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av standarddoser med vorikonazol sammen med efavirenzdoser på 400 mg eller mer én gang daglig er kontraindisert da efavirenz ved disse doseringene gir en betydelig reduksjon av plasmakonsentrasjonen av vorikonazol hos friske personer. 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), siden ritonavir ved denne doseringen gir en betydelig reduksjon av plasmakonsentrasjonen av vorikonazol hos friske personer (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 naloksegol, et CYP3A4-substrat, da økte plasmakonsentrasjoner av naloksegol kan utløse symptomer på opioidabstinens (se pkt. 4.5).

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Forsiktighet må utvises når Voriconazole Sandoz 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 har tatt vorikonazol og som hadde risikofaktorer i anamnesen, slik som kardiotoxisk 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 symptomatisk arytmi
 - 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 på inntil 4 ganger mer 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 sjeldne tilfeller av alvorlige leverreaksjoner under behandling med vorikonazol (inkludert klinisk hepatitt, kolestase og leversvikt, også med dødelig utgang). Tilfeller med leverreaksjoner ble observert primært hos pasienter med andre alvorlige underliggende medisinske tilstander (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).

Monitorering av leverfunksjon

Pasienter som får Voriconazole Sandoz, må overvåkes nøye for levertoksisitet. Klinisk oppfølging skal omfatte laboratorieevaluering av leverfunksjonen (spesielt ASAT og ALAT) ved oppstart av behandling med Voriconazole Sandoz 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 Sandoz seponeres, med mindre medisinsk vurdering av risiko og fordeler ved behandlingen berettiger fortsatt bruk hos pasienten.

Leverfunksjonen skal overvåkes hos både barn og voksne.

Alvorlige dermatologiske bivirkninger

- Fototoksisitet

Vorikonazol har også blitt assosiert med fototoksisitet, inkludert reaksjoner som efelider, lentigo, solar (aktinisk) keratose og pseudoporfyri. Det er en potensiell økt risiko for hudreaksjoner/toksisitet ved samtidig bruk av fotosensibiliserende midler (f.eks. metotreksat, etc.). Alle pasienter, også barn, bør informeres om å unngå eksponering for direkte sollys under behandling med vorikonazol og bør ved behov bruke beskyttende klær og solkrem med høy solfaktor (SPF).

- Skvamøst cellekarsinom i huden (SCC)

Skvamøst cellekarsinom i huden (SCC) (inkludert kutan SCC in situ, eller Bowens sykdom) er rapportert hos pasienter. Noen av disse pasientene har rapportert om tidligere fototoksiske reaksjoner. Hvis det oppstår fototoksiske reaksjoner, bør man søke tverrfaglige råd. Seponering av vorikonazol og bruk av alternative antimykotiske midler bør vurderes og pasienten bør henvises til dermatolog. Hvis vorikonazol fortsetter, bør dermatologisk vurderinger utføres på en systematisk og regelmessig basis, slik at eventuelle premaligne lesjoner kan oppdages og behandles tidlig. Vorikonazol bør seponeres ved funn av premaligne hudlesjoner eller skvamøst cellekarsinom (se avsnittet «Langtidsbehandling» under).

- Alvorlige hudbivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med vorikonazolbehandling.

Hvis en pasient får utslett skal han/hun kontrolleres nøye og vorikonazol 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

Langtidseksponering (behandling eller profylakse) utover 180 dager (6 måneder) krever grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet, og legen bør derfor vurdere om eksponeringen for vorikonazol 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 Sandoz (se pkt. 4.8).

Ikke-infeksiøs periostitt med forhøyede nivåer av fluor og alkalisk fosfatase er rapportert hos transplanterte pasienter. Hvis pasienten utvikler skjelettsmerter og radiologiske funn er forenlige med periostitt, bør seponering av Voriconazole Sandoz vurderes etter tverrfaglig diskusjon (se pkt. 4.8).

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 Voriconazole Sandoz. 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 nyrefunksjonen

Pasientene 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 (for eksempel nylig kjemoterapibehandling, hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT)), skal følges nøye under behandling med Voriconazole Sandoz. Kontroll av amylase eller lipase i serum kan vurderes i denne kliniske situasjonen.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn under 2 år er ikke 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-induser)

Det anbefales nøye monitorering av fenytoin-nivåer når fenytoin gis sammen med vorikonazol. Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin bør unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen (se pkt. 4.5).

Efavirenz (CYP450-induser; CYP3A4-hemmer og -substrat)

Når vorikonazol administreres samtidig med efavirenz, bør dosen med vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og dosen med efavirenz bør reduseres til 300 mg hver 24. time (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Glasdegib (CYP3A4-substrat)

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

Tyrosinkinasehemmere (CYP3A4-substrat)

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

Rifabutin (potent CYP450-induser)

Det anbefales nøye overvåkning av full differensialtelling av blod og bivirkninger av rifabutin (f.eks. uveitt) 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-induser; CYP3A4-hemmer og -substrat)

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

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

Samtidig administrering av vorikonazol og everolimus anbefales ikke, siden vorikonazol forventes å føre til signifikant økt everolimuskonsentrasjon. Foreløpig finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne gi doseringsanbefalinger i slike tilfeller (se pkt. 4.5).

Metadon (CYP3A4-substrat)

Hyppig overvåking av bivirkninger og toksisitet forbundet med metadon, deriblant 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 til alfentanil blir 4 ganger lengre når alfentanil blir administrert samtidig med vorikonazol, og ettersom samtidig bruk av vorikonazol og fentanyl resulterte i en økning i gjennomsnittlig AUC_{0-∞} for fentanyl i en uavhengig,

publisert studie; kan hyppig overvåkning av opiat-assosierte bivirkninger (inkludert en lengre periode med respirasjonsovervåkning) 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 av 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 økt C_{max} og AUC_{τ} for vorikonazol hos friske personer. Hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av vorikonazol og flukonazol som ville eliminert denne effekten, er ikke kjent. Det anbefales å overvåke pasienten med tanke på vorikonazol-assosierte bivirkninger hvis vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol (se pkt. 4.5).

Voriconazole Sandoz inneholder laktose og natrium

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og 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 plasmakonsentrasjonen av vorikonazol, og vorikonazol har potensiale til å øke plasmakonsentrasjonen av 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 flere doser 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-isoenzymene (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 oppgitt i tabellen nedenfor (ikke bestemt = ND). 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 overvåking, og til sist de som ikke har noen signifikant farmakokinetisk interaksjon, men som kan være av klinisk interesse innenfor dette terapeutiske området.

Legemiddel [Mekanisme bak interaksjon]	Interaksjon Endring av geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin og ivabradin [CYP3A4-substrater]	Ikke studert, men økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene kan føre til QTc-forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater (inkludert, men ikke begrenset til: fenobarbital, mefobarbital) [potente CYP450-indusere]	Ikke studert, men karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater vil sannsynligvis gi signifikant reduksjon av plasmakonsentrasjonen av vorikonazol.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Efavirenz (en hemmer av ikke-nukleosid reverstranskriptase) [CYP450-induser; CYP3A4-hemmer og -substrat] Efavirenz 400 mg én gang daglig, administrert samtidig med vorikonazol 200 mg to ganger daglig*	Efavirenz $C_{\max}$ ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 % Sammenlignet med efavirenz 600 mg én gang daglig, Efavirenz $C_{\max}$ ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 %	Bruk av standard doser av vorikonazol med efavirenz doser 400 mg én gang daglig eller høyere er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Efavirenz 300 mg én gang daglig, administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig*	Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %	Vorikonazol kan administreres sammen med efavirenz dersom vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg to ganger daglig og efavirenz-dosen reduseres til 300 mg én gang daglig. Når behandlingen med vorikonazol stoppes, bør man gå tilbake til startdosen av efavirenz (se pkt. 4.2 og 4.4).
Ergotalkaloider (inkludert, men ikke begrenset til: ergotamin og dihydroergotamin) [CYP3A4-substrater]	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider og føre til	Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Legemiddel [Mekanisme bak interaksjon]	Interaksjon Endring av geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
	ergotisme.	
Lurasidon [CYP3A-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-induser] 300 mg én gang daglig 300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 350 mg to ganger daglig)* 300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*	 Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutin $C_{\max}$ ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %	 Samtidig bruk av vorikonazol og rifabutin skal unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen. Vedlikeholdsdosen av vorikonazol kan økes til 5 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller fra 200 mg til 350 mg oralt to ganger daglig (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig hos pasienter på under 40 kg) (se pkt. 4.2). 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) [potent CYP450-induser]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Ritonavir (proteasehemmer) [potent CYP450-induser; CYP3A4-hemmer og substrat] Høy dose (400 mg to ganger daglig) Lav dose (100 mg to ganger	 Ritonavir $C_{\max}$ og AUC_{τ} ↔ Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 % Ritonavir $C_{\max}$ ↓ 25 %	 Samtidig administrering av vorikonazol og høye doser ritonavir (400 mg og mer, to ganger daglig) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av

Legemiddel <i>[Mekanisme bak interaksjon]</i>	Interaksjon Endring av geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
daglig)*	Ritonavir AUC _τ ↓ 13 % Vorikonazol C _{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 39 %	vorikonazol og lav dose ritonavir (100 mg to ganger daglig) bør unngås, såfremt ikke en vurdering av nytte/risiko for pasienten berettiger bruk av vorikonazol.
Johannesurt (Hypericum) <i>[CYP450-induser; P-gp-induser]</i> 300 mg tre ganger daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg enkeltdose)	I en uavhengig, publisert studie; vorikonazol AUC _{0-∞} ↓ 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 forskrivningen for venetoklaks under stabil daglig dosering. Det anbefales å overvåke nøye for tegn på toksisitet.
Flukonazol (200 mg én gang daglig) <i>[CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hemmer]</i>	Vorikonazol C _{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 79 % Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND	Det er ikke kjent hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av vorikonazol og flukonazol som vil eliminere denne effekten. Det anbefales å overvåke pasienten med tanke på vorikonazol-relaterte bivirkninger dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.
Fenytoin <i>[CYP2C9-substrat og potent CYP450-induser]</i> 300 mg én gang daglig	 Vorikonazol C _{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 69 %	Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin bør unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen. Nøye overvåking av plasmanivået av fenytoin anbefales.

Legemiddel <i>[Mekanisme bak interaksjon]</i>	Interaksjon Endring av geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
300 mg én gang daglig (administrert samtidig med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*	Fenytoin $C_{\max}$ ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	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 <i>[CYP2C9- og CYP2C19- induktor]</i>	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 <i>[CYP3A4 substrat]</i>	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-overvåkning (se pkt. 4.4).
Tyrosinkinasehemmere (inkludert, men ikke begrenset til: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[CYP3A4-substrater]</i>	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 og nøye klinisk monitorering (se pkt. 4.4).
Antikoagulanter Warfarin (30 mg enkeltdose, administrert sammen med 300 mg vorikonazol to ganger daglig) <i>[CYP2C9-substrat]</i> Andre orale kumariner (inkludert, men ikke begrenset til: fenprokumon, acenokumarol) <i>[CYP2C9- og CYP3A4- substrater]</i>	Maksimalt ble det sett en dobling av protrombintid. Det er ikke studert, men vorikonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av kumariner, noe som kan føre til økning av protrombintid.	Nøye overvåking av protrombintid eller andre passende antikoagulasjonstester anbefales, og dosen med antikoagulant bør justeres i samsvar med resultatene.
Ivakaftor <i>[CYP3A4-substrat]</i>	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til	Det anbefales å redusere dosen av ivakaftor.

Legemiddel [Mekanisme bak interaksjon]	Interaksjon Endring av geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
	økning i ivakaftor plasmakonsentrasjoner med risiko for økte bivirkninger.	
Benzodiazepiner [CYP3A4-substrater] Midazolam (0,05mg/kg i.v. enkeltdose) Midazolam (7,5 mg oral enkeltdose) Andre benzodiazepiner (inkludert, men ikke begrenset til: 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 Det er ikke undersøkt klinisk, men vorikonazol vil trolig øke plasmakonsentrasjonen av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 og føre til en forlenget sedativ effekt.	Dosereduksjon av benzodiazepiner bør vurderes.
Immunsuppressiva [CYP3A4-substrater] Sirolimus (2 mg enkeltdose) Everolimus [også P-gP-substrat] Ciklosporin (hos stabile nyretransplanterte pasienter som fikk kontinuerlig behandling med ciklosporin)	I en uavhengig publisert studie; Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 ganger økning Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 ganger økning Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av everolimus. Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %	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 igangsettes hos pasienter som allerede får ciklosporin, anbefales det at ciklosporindosen halveres og at ciklosporinnivået følges nøye. Økt nivå av ciklosporin er blitt

Legemiddel <i>[Mekanisme bak interaksjon]</i>	Interaksjon Endring av geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Takrolimus (0,1 mg/kg enkeltdose)	Takrolimus $C_{\max}$ ↑ 117 % Takrolimus AUC_t ↑ 221 %	assosiert med nefrotoksisitet. <u>Når vorikonazol seponeres, må ciklosporinnivået følges nøye og dosen økes om nødvendig.</u> Når behandling med vorikonazol igangsettes hos pasienter som allerede får takrolimus, anbefales det at takrolimusdosen reduseres til en tredjedel av den opprinnelige dosen og at takrolimusnivået følges nøye. Økt nivå av takrolimus er blitt assosiert med nefrotoksisitet. <u>Når vorikonazol seponeres, må takrolimusnivået følges nøye og dosen økes om nødvendig.</u>
Langtidsvirkende opiat <i>[CYP3A4-substrater]</i> Oksykodon (10 mg enkeltdose)	I en uavhengig, publisert studie; Oksykodon $C_{\max}$ ↑ 1,7 ganger økning Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 ganger økning	Dosereduksjon av oksykodon og andre langtidsvirkende opiat som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. hydrokodon), bør vurderes. Hyppige undersøkelser med tanke på opiat-relaterte bivirkninger kan være nødvendig.
Metadon (32-100 mg én gang daglig) <i>[CYP3A4-substrat]</i>	R-metadon (aktiv) $C_{\max}$ ↑ 31 % R-metadon (aktiv) AUC_t ↑ 47 % S-metadon $C_{\max}$ ↑ 65 % S-metadon AUC_t ↑ 103 %	Hyppig monitorering av bivirkninger og toksisitet relatert til metadon, inkludert forlengelse av QT-intervallet, anbefales. Dosereduksjon av metadon kan være nødvendig.
Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) <i>[CYP2C9-substrater]</i> 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 %	Hyppige overvåkning av bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs, anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.
Omeprazol (40 mg én gang daglig)* <i>[CYP2C19-hemmer;</i>	Omeprazol $C_{\max}$ ↑ 116 % Omeprazol AUC_t ↑ 280 % Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 15 %	Ingen dosejustering av vorikonazol er anbefalt.

Legemiddel <i>[Mekanisme bak interaksjon]</i>	Interaksjon Endring av geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>CYP2C19- og CYP3A4-substrat]</i>	Vorikonazol AUC _τ ↑ 41 % Andre protonpumpehemmere som er CYP2C19-substrater, kan også bli hemmet av vorikonazol, og dette kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene.	Når vorikonazol gis til pasienter som allerede får omeprazoldoser på 40 mg eller mer, anbefales det at omeprazoldosen halveres.
Orale antikonseptiva* <i>[CYP3A4-substrat; CYP2C19-hemmer]</i> 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 %	Det anbefales overvåking av bivirkninger relatert til orale antikonseptiva, samt bivirkninger relatert til vorikonazol.
Korttidsvirkende opiater <i>[CYP3A4-substrater]</i> Alfentanil (20 mikrogram/kg enkeltdose, gitt samtidig med nalokson) Fentanyl (5 µg/kg enkeltdose)	I en uavhengig, publisert studie; Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6 ganger økning I en uavhengig, publisert studie; Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34 ganger økning	Dosereduksjon av alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiater med lignende struktur som alfentanil og som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. sufentanil), bør vurderes. Utvidet og hyppig overvåking av respirasjonsdepresjon og andre opiat-assosierte bivirkninger anbefales.
Statiner (f.eks. lovastatin) <i>[CYP3A4-substrater]</i>	Det er ikke klinisk undersøkt, men det er sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivået 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 statiner vurderes.
Sulfonylurea-preparater (inkludert, men ikke begrenset til: tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[CYP2C9-substrater]</i>	Det er ikke undersøkt, men det er sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivået av sulfonylurea og forårsake hypoglykemi.	Nøye overvåking av blodsukkeret anbefales. Dosereduksjon av sulfonylurea bør vurderes.
Vinkaalkaloider (inkludert, men ikke begrenset til: vinkristin og vinblastin) <i>[CYP3A4-substrater]</i>	Det er ikke undersøkt, men det er sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivået av vinkaalkaloider og føre til nevrotoksisitet.	Dosereduksjon av vinkaalkaloider bør vurderes.
Andre hiv-proteasehemmere	Ikke klinisk undersøkt. <i>In</i>	Nøye monitorering av

Legemiddel <i>[Mekanisme bak interaksjon]</i>	Interaksjon Endring av geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
(inkludert, men ikke begrenset til: sakinavir, amprenavir og nelfinavir)* <i>[CYP3A4-substrater og -hemmere]</i>	<i>vitro</i> -studier viser at vorikonazol kan hemme metabolismen av hiv-proteasehemmere, samt at metabolismen av vorikonazol kan bli hemmet av hiv-proteasehemmere.	legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
Andre hemmere av ikke-nukleosid reverstranskriptase (NNRTI-er) (inkludert, men ikke begrenset til: delavirdin, nevirapin)* <i>[CYP3A4-substrater, -hemmere eller CYP450-indusere]</i>	Ikke klinisk undersøkt. <i>In vitro</i> -studier viser at metabolismen av vorikonazol kan bli hemmet av NNRTI-er, samt at vorikonazol kan hemme metabolismen av NNRTI-er. Disse funnene tyder på at metabolismen av vorikonazol kan bli induert av en NNRTI.	Nøye monitorering av legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
Tretinoin <i>[CYP3A4 substrat]</i>	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) <i>[ikke-spesifikk CYP450-hemmer, og øker gastrisk pH]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Ingen dosejustering
Digoksin (0,25 mg én gang daglig) <i>[P-gp-substrat]</i>	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering
Indinavir (800 mg tre ganger daglig) <i>[CYP3A4-hemmer og -substrat]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering
Makrolidantibiotika Erytromycin (1 g to ganger daglig) <i>[CYP3A4-hemmer]</i> Azitromycin (500 mg én gang daglig)	Vorikonazol C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} og AUC_{τ} ↔ Effekten av vorikonazol på erytromycin eller azitromycin er ikke kjent.	Ingen dosejustering
Mykofenolsyre (1 g enkeltdose) <i>[UDP-glukuronyltransferase-substrat]</i>	Mykofenolsyre C_{max} ↔ Mykofenolsyre AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering

Legemiddel [Mekanisme bak interaksjon]	Interaksjon Endring av geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Kortikosteroider Prednisolon (60 mg enkeltdose) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon $C_{\max}$ $\uparrow$ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ $\uparrow$ 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} $\leftrightarrow$	Ingen dosejustering
Flukloksacillin [CYP450 induser]	Signifikant redusert plasmakonsentrasjon av vorikonazol er rapportert.	Dersom samtidig administrasjon av vorikonazol og flukloksacillin ikke kan unngås, overvåk for potensielt tap av effekt av vorikonazol (f.eks. ved terapeutisk legemiddelmonitorering); doseøkning av vorikonazol kan være nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Voriconazole Sandoz hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Voriconazole Sandoz må ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene for moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Fertile kvinner

Fertile kvinner 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 Sandoz.

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 og bruke maskiner

Voriconazole Sandoz har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan forårsake forbigående og reversible synsendringer, som uklart syn, endret/forsterket synspersepsjon 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 sikkerhetsdatabase med mer enn 2000 personer (inkludert 1603 voksne pasienter i kliniske studier) og ytterligere 270 voksne i profylaksestudier. Dette representerer en heterogen populasjon med pasienter med maligne blodsykdommer, HIV-infiserte pasienter med øsofageal candidiasis og refraktære soppinfeksjoner, ikke-nøytropene pasienter med candidemi eller aspergillose og friske frivillige.

De vanligst rapporterte bivirkningene var synsforstyrrelser, pyreksi, utslett, oppkast, kvalme, diaré, hodepine, perifert ødem, unormale leverprøver, pustebesvær og abdominalsmerte.

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

Bivirkninger i tabellform

Siden majoriteten av studiene var åpne, viser tabellen nedenfor alle kausale bivirkninger og deres frekvenskategorier hos totalt 1873 voksne samlet fra terapeutiske (1603) studier og profylaktiske (270) studier. Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem.

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 ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger rapportert hos pasienter som får vorikonazol:

Organklassesystem	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Sinusitt
Mindre vanlige	Pseudomembranøs kolitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Vanlige	Plateepitelkarsinom (inkludert kutan SCC <i>in situ</i> , eller Bowens sykdom)*, **
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Agranulocytose ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi
Mindre vanlige	Benmargsdepresjon, lymfadenopati, eosinofili

Sjeldne	Disseminert intravaskulær koagulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Overfølsomhet
Sjeldne	Anafylaktoid reaksjon
Endokrine sykdommer	
Mindre vanlige	Binyresvikt, hypotyreoidisme
Sjeldne	Hypertyreoidisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Perifert ødem
Vanlige	Hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Depresjon, hallusinasjoner, angst, søvnløshet, agitasjon, forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Kramper, tremor, parestesier, hypertoni ³ , søvnighet, besvimelse, svimmelhet
Mindre vanlige	Hjerneødem, encefalopati ⁴ , ekstrapyramidale symptomer ⁵ , perifer nevropati, ataksi, hypoestesi, dysgeusi
Sjeldne	Hepatisk encefalopati, Guillain-Barres syndrom, nystagmus
Øyesykdommer	
Svært vanlige	Synsforstyrrelser ⁶
Vanlige	Retinablødning
Mindre vanlige	Okulogyrasjon, øyenerveforstyrrelser ⁷ , papillødem ⁸ , skleritt, blefaritt, dobbeltsyn
Sjeldne	Optisk atrofi, uklar hornhinne
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Hypoacusis, vertigo, tinnitus
Hjertesykdommer	
Vanlige	Supraventrikulær arytmi, takykardi, bradykardi
Mindre vanlige	Ventrikkelflimmer, ventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulær takykardi, ventrikulær takykardi, forlenget QT-intervall ved EKG
Sjeldne	Torsades de pointes, total AV-blokk, grenblokk, nodal rytme
Karsykdommer	

Vanlige	Hypotensjon, flebitt
Mindre vanlige	Tromboflebitt, lymfangitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Pustevansker ⁹
Vanlige	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS), lungeødem
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Abdominale smerter, kvalme, oppkast, diaré
Vanlige	Dyspepsi, forstoppelse, keilit, gingivitt
Mindre vanlige	Pankreatitt, duodenitt, glossitt, tungeødem, gastroenteritt, peritonitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Svært vanlige	Unormale leverfunksjonsprøver
Vanlige	Gulsott, kolestatisk gulsott, hepatitt ¹⁰
Mindre vanlige	Leversvikt, forstørret lever,olecystitt, kolelitiase
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett
Vanlige	Eksfoliativ dermatitt, makulopapulært utslett, kløe, alopesi, erytem, fototoksisitet**
Mindre vanlige	Stevens-Johnson syndrom ⁸ , urtikaria, allergisk dermatitt, makulært utslett, papulært utslett, purpura, eksem
Sjeldne	Toksisk epidermal nekrolyse ⁸ , erythema multiforme, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁸ , angioødem, psoriasis, solar (aktinisk) keratose*, pseudoporfyri, legemiddelutslett
Ikke kjent	Kutan lupus erythematosus*, efelider*, lentigo*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Ryggsmerter
Mindre vanlige	Artritt, periostitt*,**
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Akutt nyresvikt, hematuri
Mindre vanlige	Tubulær nyrenekrose, proteinuri, nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Pyreksi
Vanlige	Brystsmerter, ansiktsødem ¹¹ , asteni, frysninger
Mindre vanlige	Influensalignende sykdom, reaksjoner på infusjonsstedet
Undersøkelser	

Vanlige	Økt kreatinin i blodet
Mindre vanlige	Økt blodurea, forhøyet kolesterol

*Bivirkninger sett ved bruk etter markedsføring.

**Frekvenskategorien er basert på en observasjonsstudie som bruker virkelige data fra sekundære datakilder i Sverige.

1 Inkluderer febril nøytropeni og nøytropeni.

2 Inkluderer immunologisk trombocytopeni (ITP).

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 med vorikonazol var synsforstyrrelser (inkludert uklart syn, fotofobi, kloropsi, kromatopsi, fargeblindhet, cyanopsi, øyesykdom, regnbuesyn, nattblindhet, oscillopsi, fotopsi, flimmerskotom, redusert synsskarphet, visuell lyshet, synsfeltdefekter, mouches volantes («vitreous floaters» eller «fluer» i synsfeltet) og xantopsi (gult syn)) 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 reaksjonene 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.

Mekanismen 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 bølgeamplituden i elektoretinogrammet (ERG). ERG registrerer elektrisk aktivitet i retina. ERG-endringene utviklet seg ikke 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 vanlig hos pasienter som ble behandlet med vorikonazol i kliniske studier, men disse pasientene hadde alvorlige underliggende sykdommer og fikk flere legemidler samtidig. Som oftest var utslettene av mild til moderat alvorlighetsgrad. Pasienter har utviklet alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) (mindre vanlig), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (sjelden), legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (sjelden) og erythema multiforme (sjelden) under behandling med Voriconazole Sandoz (se pkt. 4.4).

Hvis en pasient utvikler utslett, skal han/hun overvåkes nøye, og Voriconazole Sandoz skal seponeres hvis utslettet utvikler seg. Lysfølsomhetsreaksjoner som efelider, lentigo og aktinisk keratose er rapportert, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

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

Leverfunksjonsprøver

Samlet insidens av økninger i transaminase $>3 \times \text{ULN}$ (omfatter ikke nødvendigvis en bivirkning) i det kliniske programmet for vorikonazol var 18,0 % (319/1768) hos voksne og 25,8 % (73/283) hos barn, som fikk vorikonazol samlet sett for terapeutisk og profylaktisk bruk. Avvik i leverfunksjonsprøver kan være assosiert med høyere plasmakonsentrasjoner og/eller doser. De fleste unormale leverfunksjonsprøver normaliserte seg enten under behandling uten dosejustering eller etter dosejustering, iberegnet seponering av behandling.

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

Profylakse

I en åpen, komparativ multisenterstudie som sammenlignet vorikonazol og itrakonazol 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 itrakonazol-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 itrakonazol.

Pediatrik 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 (CUP). Samlet sett var sikkerhetsprofilen til vorikonazol for den pediatriske populasjonen lignende den som ble observert for voksne. Det ble imidlertid observert en trend mot hyppigere forekomst av økte leverenzymmer, rapportert som bivirkninger i kliniske studier hos pediatriske pasienter sammenlignet med voksne (14,2 % økning i transaminaser hos pediatriske pasienter sammenlignet med 5,3 % hos voksne).

Data innkommet etter markedsføring indikerer at det kan være en høyere forekomst av hudreaksjoner (særlig erytem) i den pediatriske populasjonen enn hos voksne. Hos 22 pasienter yngre enn 2 år som fikk vorikonazol i et "compassionate use"-program, ble følgende bivirkninger (hvor en sammenheng med vorikonazol ikke kunne utelukkes) rapportert: fotosensitivitetsreaksjoner (1), arytmier (1), pankreatitt (1), forhøyede bilirubinnivåer i blodet (1), økte leverenzymmer (1), utslett (1) og papilleødem (1).

Etter markedsføring er det rapportert pankreatitt hos pediatriske pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å

overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

Det finnes 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, triazolderivater, ATC-kode: J02A C03

Virkningsmekanisme

Vorikonazol er et antimykotisk legemiddel av triazoltypen. Den primære virkningsmekanismen er hemming av sopp-cytokrom P450-mediert 14-alfa-lanosterol-demetylering, et essensielt trinn i biosyntesen av ergosterol. Akkumulering av 14-alfa-metylsteroler korrelerer med påfølgende tap av ergosterol i soppens cellemembran og kan være årsaken til den antifungale effekt av vorikonazol. Det er vist at vorikonazol er mer selektivt for fungale cytokrom P-450-enzymmer enn for ulike mammalske cytokrom P 450-enzymssystemer.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

I 10 terapeutiske studier var medianen for gjennomsnittlig og maksimal plasmakonsentrasjon hos enkeltpersoner på tvers av 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 avvik i både leverfunksjonsprøver og synsforstyrrelser. Dosejusteringer i profylaktiske studier er ikke undersøkt.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

Andre soppinfeksjoner som er behandlet (ofte med enten delvis eller fullstendig respons) omfatter isolerte tilfeller av infeksjoner med *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. inkludert *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. inkludert *T. beigelii*.

In vitro-aktivitet mot kliniske isolater er observert for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. og *Histoplasma capsulatum*, hvor de fleste arter blir 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. Anti-infektiv behandling bør imidlertid justeres i henhold til resultatene så snart disse blir tilgjengelige.

Artene som hyppigst er involvert i infeksjoner hos mennesker, omfatter *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* og *C. krusei*. Alle disse har vanligvis minste hemmende konsentrasjonsverdier (MIC) på mindre enn 1 mg/l for vorikonazol.

Vorikonazols *in vitro*-aktivitet 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 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 ennå 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 delvis respons.

Aspergillus-infeksjoner – effekt hos aspergillosepasienter med dårlig prognose

Vorikonazol har *in vitro* fungicid effekt mot *Aspergillus* spp. Effekten og den økte overlevelsen ved bruk av vorikonazol versus konvensjonell amfotericin B i den primære behandling av akutt invasiv aspergillose, ble vist i en åpen, randomisert, multisenterstudie med 277 immunkompromitterte pasienter som ble behandlet i 12 uker. Vorikonazol ble administrert intravenøst med en startdose på 6 mg/kg hver 12. time de første 24 timene, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 4 mg/kg hver 12. time i minimum 7 dager. Behandlingen kunne deretter byttes til oral formulering med dosering på 200 mg hver 12. time. Median varighet av behandling med intravenøs vorikonazol var 10 dager (fra 2-85 dager). Etter behandling med intravenøs vorikonazol 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 avvik som forelå ved baseline) ble sett hos 53 % av pasientene som ble behandlet med vorikonazol, sammenlignet med 31 % av pasientene som ble behandlet med sammenlignende preparat. 84-dagers overlevelsesrate for vorikonazol var statistisk signifikant høyere enn for sammenlignende preparat, og en klinisk og statistisk signifikant fordel ble vist i favør av vorikonazol både med tanke på tid til død og tid 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-mot-vert-reaksjoner, og især cerebrale infeksjoner (normalt assosiert med nesten 100 % mortalitet).

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

Candidemi hos ikke-nøytropene pasienter

Effekten av vorikonazol sammenlignet med behandlingsregimet med amfotericin B etterfulgt av flukonazol som hovedbehandling av candidemi, ble demonstrert i en åpen, sammenlignende 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 flukonazol, hadde også påvist soppinfeksjon i dype vev. Pasienter med nyresvikt ble ekskludert fra denne studien. Median behandlingstid var 15 dager i begge behandlingsgruppene. I hovedanalysen ble suksessfull respons, som beskrevet av en Data Review Committee (DRC) som var blindet for studielegemiddel, definert som resolusjon/forbedring av alle kliniske tegn og symptomer på infeksjon med en utrydding av *Candida* fra blod og steder med dype vevsinfeksjoner 12 uker etter endt behandling. Hos pasienter som ikke hadde en undersøkelse 12 uker etter endt behandling, ble behandlingen 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 tidspunktet (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 %.

Utpørvers vurdering av vellykket 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, hadde hatt manglende effekt. Vellykket respons ble sett hos 24 pasienter (15 fullstendige og 9 delvise 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

Det er vist at vorikonazol er effektivt 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 én organisme, iberegnet *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (3 fullstendige, 4 delvise 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, og 2 av dem ble behandlet med vellykket resultat.

De fleste pasientene som fikk vorikonazolbehandling av disse ovenfor nevnte sjeldne infeksjonene, var intolerante 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 % KI 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 % KI oppnådd etter justering for randomisering

Myeloablative 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 % KI 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. Overlevelsesraten 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.

Pediatrik populasjon

Femtite barn i alderen 2 til < 18 år ble behandlet med vorikonazol i to prospektive, åpne, ikke-komparative multisenterstudier. En av studiene omfattet 31 pasienter med mulig, påvist eller

sannsynlig invasiv aspergillose (IA), og av disse hadde 14 pasienter påvist eller sannsynlig IA og ble inkludert i MITT-effektanalysene. Den andre studien omfattet 22 pasienter med invasiv candidiasis inkludert candidemi (ICC) og øsofageal candidiasis (EC) som hadde behov for primær eller salvage-behandling, og av disse ble 17 inkludert i MITT-effektanalysene.

For pasienter med IA var samlet global responsrate ved 6 uker 64,3 % (9/14), global responsrate 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 global responsrate ved behandlingsslutt 85,7 % (6/7) og for pasienter med EC var global responsrate ved behandlingsslutt 70 % (7/10). Den samlede responsraten (ICC og EC kombinert) var 88,9 % (8/9) i alderen 2 til < 12 år og 62,5 % (5/8) i alderen 12 til < 18 år.

Kliniske studier med undersøkelse av QTc-intervallet

En placebo-kontrollert, randomisert, enkeltdose "crossover"-studie ble utført med friske frivillige for å undersøke effekten på QTc-intervallet ved tre orale doser med vorikonazol og ketokonazol. Placebokorrigert, 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 hos 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 i lymfatisk eller hematopoetisk vev), var de observerte farmakokinetiske karakteristika med rask og konsistent absorpsjon, akkumulering og ikke-lineær farmakokinetikk, i samsvar med det som er observert hos friske individer.

Vorikonazols farmakokinetikk er ikke-lineær på grunn av metning av metabolismen. Mer enn en proporsjonal økning i eksponeringen ble sett ved økende dose. Det er estimert at en økning av den orale dosen fra 200 mg to ganger daglig til 300 mg to ganger daglig, fører til gjennomsnittlig 2,5 ganger høyere eksponering (AUC_{τ}). Den orale vedlikeholdsdosen på 200 mg (eller 100 mg for pasienter som veier mindre enn 40 kg) gir tilnærmet lik eksponering for vorikonazol som 3 mg/kg intravenøst. Oral vedlikeholdsdose på 300 mg (eller 150 mg for pasienter som veier mindre enn 40 kg) gir tilnærmet lik eksponering som 4 mg/kg intravenøst. Når man benytter det anbefalte intravenøse eller orale startdoseregimet, oppnår man plasmakonsentrasjoner nær steady state innen de første 24 timer etter dosering. Uten startdosen får man ved dosering to ganger daglig akkumulering til steady state plasmakonsentrasjon av vorikonazol på dag 6 hos de fleste individene.

Absorpsjon

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

Distribusjon

Distribusjonsvolumet 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 vorikonazolkonsentrasjoner hos alle pasientene.

Biotransformasjon

In vitro-studier viste at vorikonazol metaboliseres av leverens cytokrom P450-isoenzymer CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4.

Den inter-individuelle variabiliteten av vorikonazols farmakokinetikk er stor.

In vivo-studier indikerer at CYP2C19 er signifikant involvert i metabolismen av vorikonazol. Dette enzymet fremviser genetisk polymorfisme. Som et eksempel forventes 15-20 % av den asiatiske populasjonen å være langsomme omsettere. For kaukasiske og svarte er prevalensen av de som er langsomme omsettere 3-5 %. Studier utført blant kaukasiske og japanske friske personer har vist at langsomme omsettere i gjennomsnitt har 4 ganger høyere vorikonazoleksponering (AUC_{τ}) enn de som er homozygot raske omsettere. Personer som er heterozygot raske omsettere har i gjennomsnitt 2 ganger høyere vorikonazoleksponering enn de som er homozygot raske omsettere.

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

Eliminasjon

Vorikonazol blir eliminert via levermetabolisering, med mindre enn 2 % av dosen utskilt uforandret i urinen.

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

Den terminale halveringstiden til vorikonazol er doseavhengig og er ca. 6 timer etter en dose på 200 mg (oralt). På grunn av ikke-lineær farmakokinetikk er den terminale halveringstiden ikke anvendelig for å beregne akkumulering eller eliminasjon av vorikonazol.

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

I en oral flerdosestudie var $C_{\max}$ og AUC_{τ} hos friske, unge kvinner henholdsvis 83 % og 113 % høyere enn hos 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 noen dosejustering på grunnlag av kjønn. Sikkerhetsprofilen og plasmakonsentrasjoner hos mannlige og kvinnelige pasienter var omtrent de samme. 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. Det ble observert en sammenheng mellom plasmakonsentrasjon og alder. Vorikonazols sikkerhetsprofil hos unge og eldre pasienter var omtrent den samme, og dosejustering er derfor ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Anbefalte doser for barn og ungdom er basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data for 112 immunkompromitterte pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år, og 26 immunkompromitterte ungdommer i alderen 12 til < 17 år. Gjentatte intravenøse doser på 3, 4, 6, 7 og 8 mg/kg to ganger daglig og gjentatte orale doser (ved bruk av pulver til mikstur, suspensjon) på 4 mg/kg, 6 mg/kg, samt 200 mg to ganger daglig, ble evaluert i 3 pediatriske farmakokinetikkstudier. Intravenøse startdoser på 6 mg/kg intravenøst 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 med ungdom. Større variasjon mellom individene ble sett hos de pediatriske pasientene sammenlignet med voksne.

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

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

Eksponeringen for vorikonazol var hos flesteparten av ungdommene sammenlignbar med 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 metabolisering av vorikonazol ligner mer på barns metabolisering 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 enkeltdosestudie (200 mg) med pasienter med normal nyrefunksjon og mildt (kreatininclearance 41-60 ml/min) til alvorlig (kreatininclearance < 20 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, var ikke farmakokinetikken til vorikonazol signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon. Plasmaproteinbindingen for vorikonazol var omtrent den samme hos 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 påvirket av svekket leverfunksjon.

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

I reproduksjonsstudier viste vorikonazol seg å være teratogent hos rotter og embryotoksisk hos kaniner ved samme systemiske eksponeringer som ved terapeutiske doser til mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter ved eksponeringer lavere enn de man oppnår hos 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 artsspesifikke mekanismer, omfatter redusert østradiolnivå og er i overensstemmelse med det som er observert for andre antimykotiske azolforbindelser. Administrasjon av vorikonazol induiserte ingen svekket fertilitet hos hann- eller hunnrotter ved eksponeringer som tilsvarte humane terapeutiske doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Pregelatinisert maisstivelse
Krysskarmellosenatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

HPMC2910/hypromellose (E 464)
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E 171)
Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen særlige oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene pakkes i en PVC/PVDC/Alu-blister og settes i en eske.

Pakningsstørrelser: 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500, 1000 filmdrasjerte tabletter.

De filmdrasjerte tablettene pakkes i en HDPE-boks med barnesikret skrulokk og settes i en eske.

Pakningsstørrelser (bokser): 30, 50, 56, 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 12-8998

200 mg: 12-8999

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.06.2013

Dato for siste fornyelse: 02.05.2018

10. OPPDATERINGSDATO

01.07.2024