

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 50 mg tabletter, filmdrasjerte

VFEND 200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 eller 200 mg vorikonazol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

VFEND 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 63,42 mg laktosemonohydrat.

VFEND 200 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 253,675 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

VFEND 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit til gråhvit, rund tablett, merket "Pfizer" på en side og "VOR50" på motsatt side.

VFEND 200 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit til gråhvit, kapselformet tablett, merket "Pfizer" på én side og "VOR200" på motsatt side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

VFEND, 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.

VFEND 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).

VFEND er også tilgjengelig som 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning, 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning og 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon.

Behandling

Voksne

Behandlingen må startes med spesifisert startdoseregime enten som intravenøs eller oral VFEND 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. Langtidseksposering for vorikonazol utover 180 dager (6 måneder) krever grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosejustering (voksne)

Hvis pasientens respons 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 tablett 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 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 (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig for pasienter under 40 kg), 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 (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig for pasienter under 40 kg), 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 startdosen av 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 VFEND 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 legemiddeltoksisitet (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av VFEND hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data beskrives i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

VFEND 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, eller kinidin, 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 og fenobarbital, 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 med Johannesurt (prikkperikum) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Forsiktighet må utvises når VFEND 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 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 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 msec (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 VFEND, må overvåkes nøye for levertoksisitet. Klinisk oppfølging skal omfatte laboratorieevaluering av leverfunksjonen (spesielt ASAT og ALAT) ved oppstart av behandling med VFEND 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 VFEND 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

- Fototoksitet
VFEND har også blitt assosiert med fototoksitet, inkludert reaksjoner som efelider, lentigo, aktinisk keratose og pseudoporfyri. Det anbefales at alle pasienter, inkludert barn, unngår eksponering for direkte sollys under behandling med VFEND, og tar forhåndsregler som bruk av beskyttende klær og solkrem med høy solfaktor.
- Plateepitelkarsinom i hud (SCC)
Plateepitelkarsinom i hud 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 VFEND 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 VFEND fortsetter, slik at eventuelle premaligne lesjoner kan oppdages og behandles tidlig. VFEND bør seponeres dersom det oppdages premaligne hudlesjoner eller plateepitelkarsinomer (se avsnittet «Langtidsbehandling» under).
- Eksfoliative hudreaksjoner
Reaksjoner som Stevens-Johnson syndrom har oppstått under behandling med VFEND. Hvis en pasient får utslett skal han/hun kontrolleres nøye og VFEND seponeres hvis utslettet utvikler seg.

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 VFEND bør begrenses (se pkt. 4.2 og 5.1).

Plateepitelkarsinom i hud (SCC) har blitt rapportert ved langtidsbehandling med VFEND.

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 VFEND 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 VFEND. 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 VFEND. Kontroll av amylase eller lipase i serum kan vurderes i denne kliniske situasjonen.

Pediatrisk 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

leverenzymmer 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, CYP3A4 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).

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 (CYP3A4 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 opiatere (CYP3A4 substrat)

Reduksjon i doseringen av alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiatere 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 $AUC_{0-\infty}$ 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_{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 monitorere for vorikonazol-assosierte bivirkninger hvis vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol (se pkt. 4.5).

VFEND tabletter inneholder laktose og skal derfor ikke gis til pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vorikonazol metaboliseres av, og hemmer aktiviteten til, cytokrom P450 isoenzymene CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4. Hemmere eller induktorer av disse isoenzymene kan henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjonene av vorikonazol. Vorikonazol har potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene til substanser som metaboliseres via disse CYP450 isoenzymene.

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), 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 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 gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin og terfenadin [CYP3A4 substrater]	Ikke studert, men økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene kan føre til QTc- forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital, mefobarbital) <i>[potente CYP450 induktorer]</i>	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) <i>[CYP450 induktor, CYP3A4 hemmer og substrat]</i> 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 med vorikonazol og efavirenz i 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 dosen med efavirenz reduseres til 300 mg én gang daglig. Når behandling med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til startdosen med efavirenz (se pkt. 4.2 og 4.4).
Ergotalkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin) <i>[CYP3A4 substrater]</i>	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider og føre til ergotisme.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Rifabutin <i>[potent CYP450 induktor]</i> 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. 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). Nøye overvåking 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)

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
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 $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol $C_{max} \downarrow 66 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 82 \%$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 25 \%$ Ritonavir $AUC_{\tau} \downarrow 13 \%$ Vorikonazol $C_{max} \downarrow 24 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 39 \%$
Johannesurt (prykkperikum) <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 $AUC_{0-\infty} \downarrow 59 \%$	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Everolimus <i>[CYP3A4 substrat, P-gp substrat]</i>	Selv om det ikke er studert, er vorikonazol forventet å føre til signifikant økning i everolimus plasmakonsentrasjoner.	Samtidig administrering av vorikonazol og everolimus anbefales ikke, da vorikonazol forventes å føre til signifikant økning i everolimuskonsentrasjoner (se pkt. 4.4).
Flukonazol (200 mg én gang daglig) <i>[CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemmer]</i>	Vorikonazol $C_{max} \uparrow 57 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 79 \%$ Flukonazol C_{max} Ikke kjent Flukonazol AUC_{τ} Ikke kjent	Det er ikke kjent hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av vorikonazol og flukonazol som vil eliminere denne effekten. Det anbefales å monitorere for vorikonazol-assosierte bivirkninger dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<p>Fenytoin <i>[CYP2C9 substrat og potent CYP450 induktor]</i></p> <p>300 mg én gang daglig</p> <p>300 mg én gang daglig (administrert samtidig med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 %</p> <p>Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %</p>	<p>Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin bør unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen. Nøye monitorering av plasmanivåene av fenytoin anbefales.</p> <p>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).</p>
<p>Antikoagulantia</p> <p>Warfarin (30 mg enkeltdose, administrert sammen med 300 mg vorikonazol to ganger daglig) <i>[CYP2C9 substrat]</i></p> <p>Andre orale kumariner (f.eks. fenprokumon, acenokumarol) <i>[CYP2C9 og CYP3A4 substrater]</i></p>	<p>Maksimalt ble det sett en dobling av protrombintid.</p> <p>Selv om det ikke er studert, er det sannsynlig at vorikonazol gir økt plasmakonsentrasjon av kumariner, noe som kan føre til økning av protrombintid.</p>	<p>Nøye monitorering av protrombintid eller andre passende antikoagulasjonstester anbefales, og dosen med antikoagulantia bør justeres ved behov.</p>
<p>Benzodiazepiner (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[CYP3A4 substrater]</i></p>	<p>Selv om det ikke er undersøkt klinisk, vil vorikonazol trolig øke plasmakonsentrasjonene av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 og føre til en forlenget sedativ effekt.</p>	<p>Dosereduksjon av benzodiazepiner bør vurderes.</p>

Legemiddel [Mekanisme for interaksjon]	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<p>Immunsuppresiva [CYP3A4 substrater]</p> <p>Sirolimus (2 mg enkeltdose)</p> <p>Ciklosporin (hos stabile nyretransplanterte pasienter som fikk kontinuerlig behandling med ciklosporin)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg enkeltdose)</p>	<p>I en uavhengig publisert studie, Sirolimus C_{max} 6,6 ganger økning Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ 11 ganger økning</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_t ↑ 221 %</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol og sirolimus er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>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></p> <p>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></p>
<p>Langtidsvirkende opiatier [CYP3A4 substrater]</p> <p>Oksykodon (10 mg enkeltdose)</p>	<p>I en uavhengig publisert studie, Oksykodon C_{max} 1,7 ganger økning Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ 3,6 ganger økning</p>	<p>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.</p>
<p>Metadon (32-100 mg én gang daglig) [CYP3A4 substrat]</p>	<p>R-metadon (aktiv) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktiv) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUC_{τ} ↑ 103 %</p>	<p>Hyppig monitorering av bivirkninger og toksisitet relatert til metadon, inkludert forlengelse av QTc-intervallet, anbefales. Dosereduksjon av metadon kan være nødvendig.</p>

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
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 %	Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.
Omeprazol (40 mg én gang daglig)* <i>[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 og CYP3A4 substrat]</i>	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* <i>[CYP3A4 substrat, CYP2C19 hemmer]</i> Noretisteron/etinyløstradiol (1 mg/0,035 mg én gang daglig)	Etinyløstradiol C_{max} ↑ 36 % Etinyløstradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Monitoring for bivirkninger relatert til orale antikonseptiva, samt bivirkninger relatert til vorikonazol, anbefales.
Korttidsvirkende opiater <i>[CYP3A4 substrater]</i> 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 økning I en uavhengig, publisert studie, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ 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 monitorering for respirasjonsdepresjon og andre opiat-assosierte bivirkninger anbefales.
Statiner (f.eks. lovastatin) <i>[CYP3A4 substrater]</i>	Selv om det ikke er klinisk undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av statiner som metaboliseres via CYP3A4, noe som kan føre til rhabdomyolyse.	Dosereduksjon av statiner bør vurderes.
Sulfonylureapreparater (f.eks. tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[CYP2C9 substrater]</i>	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) <i>[CYP3A4 substrater]</i>	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av vinkaalkaloider og føre til nevrotoksitet.	Dosereduksjon av vinkaalkaloider bør vurderes.

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Andre HIV proteasehemmere (f.eks. sakinavir, amprenavir og nelfinavir)* <i>[CYP3A4 substrater og hemmere]</i>	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)* <i>[CYP3A4 substrater, hemmere eller CYP450 induktorer]</i>	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.
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>	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin 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} ↔ Effekt av vorikonazol på erytromycin eller azitromycin er ikke kjent.	Ingen dosejustering
Mykofenolsyre (1 g enkeltdose) <i>[UDP-glukuronyl transferase substrat]</i>	Mykofenolsyre C_{max} ↔ Mykofenolsyre AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering
Prednisolon (60 mg enkeltdose) <i>[CYP3A4 substrat]</i>	Prednisolon C_{max} ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosejustering
Ranitidin (150 mg to ganger daglig) <i>[øker gastrisk pH]</i>	Vorikonazol C_{max} og AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Kvinner i fertil alder

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

Amming

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

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

VFEND har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller 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-nøytropene 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 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 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 polyper)					plateepitelkarsinom*
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 ernæringsbetingede sykdommer	perifert ødem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi			
Psykiatriske lidelser		depresjon, hallusinasjoner, angst, søvnløshet, agitasjon, forvirring			
Nevrologiske sykdommer	hodepine	kramper, synkope, tremor, hypertoni ³ , parestesier, søvnighet, svimmelhet	hjerneødem, encefalopati ⁴ , ekstrapyramidal forstyrrelse ⁵ , perifer nevropati, ataksi, hypoestesi, smaksforstyrrelser	leverencefalopati, Guillain-Barré-syndrom, nystagmus	
Øyesykdommer	synsforstyrrelser 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, alopeci, makulopapulært utslett, pruritus, erytem	Stevens-Johnson syndrom, fototoksisitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatitt, papulært utslett, makulært utslett, eksem	toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, aktinisk keratose*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, legemiddel-utslett	kutan lupus erythematosus*, efelider*, lentigo*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		ryggsmerter	artritt		periostitt*
Sykdommer i nyre og urinveier		akutt nyresvikt, hematuri	tubulær nyrenekrose, proteinuri, nefritt		

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)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi	brystsmerter, ansiktsødem ¹¹ , asteni, frysninger	reaksjon på infusjonsstedet, influensalignende sykdom		
Undersøkelser		økt kreatinin i blod	økt urea i blod, økt kolesterol i blod		

*Bivirkninger sett ved bruk etter markedsføring.

¹ Inkluderer febril nøyropeni og nøyropeni.

² Inkluderer primær immun trombocytopeni.

³ Inkluderer nakkestivhet og tetani.

⁴ Inkluderer hypoksisk-iskemisk encefalopati og metabolsk encefalopati.

⁵ Inkluderer akatysi 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 synsskarphet, visuell lyshet, synsfeltdefekter, 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.

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 bølgeamplityden i elektroretinogrammet (ERG). ERG registrerer elektrisk aktivitet i retina. ERG-endingene 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 hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom (mindre vanlig), toksisk epidermal nekrolyse (sjelden) og erythema multiforme (sjelden) under behandling med VFEND.

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

Det har vært rapportert om plateepitelkarsinom i hud hos pasienter behandlet med VFEND i lengre perioder, mekanismen er ikke kjent (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: fotosensitivitetsreaksjoner (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, triazolderivater, ATC-kode: JO2A C03

Virkningsmekanisme

Vorikonazol er et antimykotisk legemiddel av triazoltypen. 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 antifungal effekt av vorikonazol. Vorikonazol er vist å være mer selektiv for fungale cytokrom P450-enzymmer enn for ulike mammalske cytokrom P450-enzymssystem.

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-verdier/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-arter	MIC brytningspunkt (mg/L)	
	≤S (Følsom)	>R (Resistent)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Utilstrekkelige data	
<i>Candida krusei</i> ³	Utilstrekkelige data	
Andre <i>Candida</i> spp. ⁴	Utilstrekkelige data	

¹ Stammer med MIC-verdier over brytningspunktet for følsomhet (S) forekommer sjeldent, eller er enda ikke rapportert. Identifisering og antimikrobiell følsomhetstesting av slike isolat skal gjentas, og dersom resultatet bekreftes, skal isolatet sendes til et referanselaboratorium.

² I kliniske studier var respons på vorikonazol hos pasienter med *C. glabrata*-infeksjoner 21 % lavere sammenlignet med *C. albicans*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis*. *In vitro* data viste en svak økning i resistens av *C. glabrata* overfor vorikonazol.

³ I kliniske studier var respons på vorikonazol i *C. krusei*-infeksjoner lik som *C. krusei*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis*. Da det kun var 9 tilfeller tilgjengelig for EUCAST-analyse, finnes det ikke tilstrekkelige data for å bestemme kliniske brytningspunkter for *C. krusei*.

⁴ EUCAST har ikke fastsatt brytningspunkter for vorikonazol som ikke er relatert til en spesifikk art.

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 utgangspunktet) 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 favør 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, 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 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 øyefeksjon, 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

Myeloablattiv 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 forekomsthypigheten 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

Femtitte 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, enkeltdose "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 utgangspunktet etter doser på 800, 1200 og 1600 mg vorikonazol var henholdsvis 5,1, 4,8 og 8,2 msek, og 7,0 msek for doser på 800 mg ketokonazol. Ingen av forsøkspersonene i gruppene hadde en økning i QTc som var ≥ 60 msek fra utgangspunktet. 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-oksidet, 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 halvveringstiden 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).

Pediatrik populasjon

Anbefalte doser hos barn og ungdom er basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra 112 immunkompromitterte pediatrike 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 pediatrike 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 pediatrike 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 pediatrike pasienter i forhold til hos voksne reflekterer en høyere eliminasjonskapasitet hos pediatrike pasienter grunnet en større levermasse i forhold til kroppsmasse. Oral biotilgjengelighet kan imidlertid være begrenset hos pediatrike pasienter med malabsorpsjon og svært lav kroppsvekt 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 adrenale 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 induserte ikke redusert fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter ved eksponering som tilsvarer eksponeringen som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Pregelatinisert stivelse
Krysskarmellosenatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Laktosemonohydrat
Glyseroltriacetat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE tablettbokser inneholder 2, 30 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

PVC / aluminiumsbliester i pakninger på 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 eller 100 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

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

VFEND 50 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/02/212/001-012

VFEND 200 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/02/212/013-024

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 21. februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

VFEND 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

VFEND 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 200 mg vorikonazol.

Etter rekonstituering inneholder hver ml 10 mg vorikonazol. Etter rekonstituering er en ytterligere fortynning nødvendig før administrasjon.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 217,6 mg natrium.

VFEND 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

Hver 50 ml polypropylenpose inneholder natriumklorid 0,9 % i vann til injeksjonsvæsker.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver pose inneholder 177,02 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

VFEND 200 mg pulver til oppløsning til injeksjonsvæske

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning: Hvitt lyofilisert (frysetørret) pulver.

VFEND 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

Pulver til oppløsning til injeksjonsvæske: Hvitt lyofilisert (frysetørret) pulver.

Oppløsningsvæske til infusjonsvæske, oppløsning: Klar oppløsningsvæske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

VFEND, 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.

VFEND 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).

Det anbefales at VFEND administreres med en maksimal hastighet på 3 mg/kg/time over 1 til 3 timer.

VFEND er også tilgjengelig som 50 mg og 200 mg filmdrasjerte tabletter og 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon.

Behandling

Voksne

Behandlingen må startes med spesifisert startdoseregime enten som intravenøs eller oral VFEND 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. Langtidseksposering for vortikonazol utover 180 dager (6 måneder) krever grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosejustering (voksne)

Hvis pasienten ikke tolererer intravenøs behandling ved 4 mg/kg to ganger daglig reduseres dosen til 3 mg/kg to ganger daglig.

Dersom pasientens respons på behandlingen er utilstrekkelig, kan vedlikeholdsdosen økes til 300 mg to ganger daglig, administrert oralt. For pasienter 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 pediatrike 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.

All annen ungdom (12 til 14 år og ≥ 50 kg; 15 til 17 år uavhengig av kroppsvekt)

Vorikonazol doseres som til voksne.

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

Dersom pasientens respons på behandlingen er utilstrekkelig, kan den intravenøse dosen økes trinnvis med 1 mg/kg. Dersom pasienten ikke tolererer behandlingen, reduseres den intravenøse dosen trinnvis med 1 mg/kg.

Bruk hos pediatrike 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 soppinfeksjoner (IFI), som definert ved nøyтроpeni 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 studert 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

Rifabutin eller fenytoin kan gis samtidig med vorikonazol hvis vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 5 mg/kg intravenøst to ganger daglig, se pkt. 4.4 og 4.5.

Efavirenz kan gis samtidig med vorikonazol 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 startdosen av efavirenz (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) akkumuleres det intravenøse hjelpestoffet SBECD. Oral behandling med vorikonazol bør fortrinnsvis anbefales til disse pasientene, dersom man ikke etter en nytte-risiko vurdering finner det berettiget å administrere vorikonazol intravenøst. I slike tilfeller bør man kontrollere serumkreatininnivåene nøye, og dersom en økning inntreffer bør man vurdere å endre til oral administrering av vorikonazol (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.

Det intravenøse hjelpestoffet SBECD blir fjernet ved hemodialyse med en clearance på 55 ml/min.

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 VFEND 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 legemiddeltoksisitet (se pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av VFEND hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data beskrives i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

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

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, eller kinidin, 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 og fenobarbital, 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 med Johannesurt (prikkperikum) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Forsiktighet må utvises når VFEND gis til pasienter som har utviklet overfølsomhetsreaksjoner overfor andre azoler (se også pkt. 4.8).

Behandlingsvarighet

Behandlingsvarighet ved intravenøs formulering skal ikke være lenger enn 6 måneder, se pkt. 5.3.

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 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 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).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner, hovedsakelig rødming og kvalme, er blitt observert ved intravenøs administrering av vorikonazol. Avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad må man vurdere hvorvidt behandlingen skal seponeres (se pkt. 4.8).

Levertoksisitet

I kliniske studier har det vært tilfeller av alvorlige leverreaksjoner under behandling med vorikonazol (inkludert klinisk hepatitt, 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 VFEND, må overvåkes nøye for levertoksisitet. Klinisk oppfølging skal omfatte laboratorieevaluering av leverfunksjonen (spesielt ASAT og ALAT) ved oppstart av behandling med VFEND 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 VFEND 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
VFEND 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 VFEND, og tar forhåndsregler som bruk av beskyttende klær og solkrem med høy solfaktor.
- Plateepitelkarsinom i hud (SCC)
Plateepitelkarsinom i hud 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 VFEND 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 VFEND fortsetter, slik at eventuelle premaligne lesjoner kan oppdages og behandles tidlig. VFEND bør seponeres dersom det oppdages premaligne hudlesjoner eller plateepitelkarsinomer (se avsnittet «Langtidsbehandling» under).
- Eksfoliative hudreaksjoner
Reaksjoner som Stevens-Johnson syndrom har oppstått under behandling med VFEND. Hvis en pasient får utslett skal han/hun kontrolleres nøye og VFEND seponeres hvis utslettet utvikler seg.

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 VFEND bør begrenses (se pkt. 4.2 og 5.1).

Plateepitelkarsinom i hud (SCC) har blitt rapportert ved langtidsbehandling med VFEND.

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 VFEND 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 VFEND. 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 VFEND. 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 leverenzymmer 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 i 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, CYP3A4 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).

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 (CYP3A4 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 $AUC_{0-\infty}$ for fentanyl i en uavhengig publisert studie, kan hyppig monitorering for opiat-assosierte bivirkninger (inkludert en forlenget 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 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_{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 monitorere for vorikonazol-assosierte bivirkninger hvis vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol (se pkt. 4.5).

Natriuminnhold

Hvert hetteglass med VFEND inneholder 217,6 mg natrium. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som går på saltfattig diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vorikonazol metaboliseres av, og hemmer aktiviteten til, cytokrom P450 isoenzymene CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4. Hemmere eller induktorer av disse isoenzymene kan henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjonene av vorikonazol. Vorikonazol har potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene til substanser som metaboliseres via disse CYP450 isoenzymene.

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), 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 monitorering, og til sist de som ikke har noen signifikant farmakokinetisk interaksjon, men som kan være av klinisk interesse innenfor dette terapeutiske området.

Legemiddel [<i>Mekanisme for interaksjon</i>]	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Astemizol, cisaprid, pimoqid, kinidin og terfenadin [<i>CYP3A4 substrater</i>]	Ikke studert, men økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene kan føre til QTc-forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital, mefobarbital) [<i>potente CYP450 induktorer</i>]	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) [<i>CYP450 induktor, CYP3A4 hemmer og substrat</i>] 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 med vorikonazol og efavirenz i 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 dosen med efavirenz reduseres til 300 mg én gang daglig. Når behandling med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til startdosen med efavirenz (se pkt. 4.2 og 4.4).
Ergotalkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin) [<i>CYP3A4 substrater</i>]	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider og føre til ergotisme.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<p>Rifabutin <i>[potent CYP450 induktor]</i></p> <p>300 mg én gang daglig</p> <p>300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 350 mg to ganger daglig)*</p> <p>300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 %</p> <p>Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %</p>	<p>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).</p> <p>Nøye overvåkning av full differensialtelling av blod og bivirkninger av rifabutin (f.eks. uveitt) anbefales når rifabutin administreres sammen med vorikonazol.</p>
<p>Rifampicin (600 mg én gang daglig) <i>[potent CYP450 induktor]</i></p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %</p>	<p>Kontraindisert (se pkt. 4.3)</p>
<p>Ritonavir (proteasehemmer) <i>[potent CYP450 induktor, CYP3A4 hemmer og substrat]</i></p> <p>Høy dose (400 mg to ganger daglig)</p> <p>Lav dose (100 mg to ganger daglig)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol og høye doser ritonavir (400 mg og mer, to ganger daglig) er kontraindisert (se pkt. 4.3)</p> <p>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.</p>
<p>Johannesurt (prikkerikum) <i>[CYP450 induktor, P-gp induktor]</i></p> <p>300 mg tre ganger daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg enkeltdose)</p>	<p>I en uavhengig publisert studie, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %</p>	<p>Kontraindisert (se pkt. 4.3)</p>
<p>Everolimus <i>[CYP3A4 substrat, P-gp substrat]</i></p>	<p>Selv om det ikke er studert, er vorikonazol forventet å føre til signifikant økning i everolimus plasmakonsentrasjoner.</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol og everolimus anbefales ikke, da vorikonazol forventes å føre til signifikant økning i everolimuskonsentrasjoner (se pkt. 4.4).</p>

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Flukonazol (200 mg én gang daglig) <i>[CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemmer]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol C_{max} Ikke kjent Flukonazol AUC_{τ} Ikke kjent	Det er ikke kjent hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av vorikonazol og flukonazol som vil eliminere denne effekten. Det anbefales å monitorere for vorikonazol-assosierte bivirkninger dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.
Fenytoin <i>[CYP2C9 substrat og potent CYP450 induktor]</i> 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).
Antikoagulantia Warfarin (30 mg enkeltdose, administrert sammen med 300 mg vorikonazol to ganger daglig) <i>[CYP2C9 substrat]</i> Andre orale kumariner (f.eks. fenprokumon, acenokumarol) <i>[CYP2C9 og CYP3A4 substrater]</i>	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.
Benzodiazepiner (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[CYP3A4 substrater]</i>	Selv om det ikke er undersøkt klinisk, vil vorikonazol trolig øke plasmakonsentrasjonene av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 og føre til en forlenget sedativ effekt.	Dosereduksjon av benzodiazepiner bør vurderes.

Legemiddel [Mekanisme for interaksjon]	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Immunsuppresiva [CYP3A4 substrater] Sirolimus (2 mg enkeltdose) 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 økning Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ 11 ganger økning 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). 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 økning Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ 3,6 ganger økning	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 QTc-intervallet, anbefales. Dosereduksjon av metadon kan være nødvendig.

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
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 %	Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.
Omeprazol (40 mg én gang daglig)* <i>[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 og CYP3A4 substrat]</i>	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* <i>[CYP3A4 substrat, CYP2C19 hemmer]</i> Noretisteron/etinyløstradiol (1 mg/0,035 mg én gang daglig)	Etinyløstradiol C_{max} ↑ 36 % Etinyløstradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Monitoring for bivirkninger relatert til orale antikonseptiva, samt bivirkninger relatert til vorikonazol, anbefales.
Korttidsvirkende opiater <i>[CYP3A4 substrater]</i> 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 økning I en uavhengig, publisert studie, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ 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 monitorering for respirasjonsdepresjon og andre opiat-assosierte bivirkninger anbefales.
Statiner (f.eks. lovastatin) <i>[CYP3A4 substrater]</i>	Selv om det ikke er klinisk undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av statiner som metaboliseres via CYP3A4, noe som kan føre til rhabdomyolyse.	Dosereduksjon av statiner bør vurderes.
Sulfonylureapreparater (f.eks. tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[CYP2C9 substrater]</i>	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) <i>[CYP3A4 substrater]</i>	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av vinkaalkaloider og føre til nevrotoksitet.	Dosereduksjon av vinkaalkaloider bør vurderes.

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Andre HIV proteasehemmere (f.eks. sakinavir, amprenavir og nelfinavir)* <i>[CYP3A4 substrater og hemmere]</i>	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 legemiddeltoksitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
Andre ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTIer) (f.eks. delavirdin, nevirapin)* <i>[CYP3A4 substrater, hemmere eller CYP450 induktorer]</i>	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 legemiddeltoksitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
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>	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin 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} ↔ Effekt av vorikonazol på erytromycin eller azitromycin er ikke kjent.	Ingen dosejustering
Mykofenolsyre (1 g enkeltdose) <i>[UDP-glukuronyl transferase substrat]</i>	Mykofenolsyre C_{max} ↔ Mykofenolsyre AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering
Prednisolon (60 mg enkeltdose) <i>[CYP3A4 substrat]</i>	Prednisolon C_{max} ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosejustering
Ranitidin (150 mg to ganger daglig) <i>[øker gastrisk pH]</i>	Vorikonazol C_{max} og AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Kvinner i fertil alder

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

Amming

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

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

VFEND har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller 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-nøytropene 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 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 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)					plateepitelkarsinom*
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 ernæringsbetingede sykdommer	perifert ødem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremia			
Psykiatriske lidelser		depresjon, hallusinasjoner, angst, søvnløshet, agitasjon, forvirring			
Nevrologiske sykdommer	hodepine	kramper, synkope, tremor, hypertoni ³ , parestesier, søvnighet, svimmelhet	hjerneødem, encefalopati ⁴ , ekstrapyramidal forstyrrelse ⁵ , perifer nevropati, ataksi, hypoestesi, smaksforstyrrelser	leverencefalopati, Guillain-Barré-syndrom, nystagmus	
Øyesykdommer	synsforstyrrelser 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 lungesvikt-syndrom (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 leverfunksjons-prøve	gulsott, kolestatisk gulsott, hepatitt ¹⁰	leversvikt, forstørret lever, kolecystitt, kolelitiasis		
Hud- og underhuds-sykdommer	utslett	eksfoliativ dermatitt, alopesi, makulopapulært utslett, pruritus, erytem	Stevens-Johnson syndrom, fototoksisitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatitt, papulært utslett, makulært utslett, eksem	toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, aktinisk keratose*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, legemiddelutslett	kutan lupus erythematosus*, efelider*, lentigo*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter	artritt		periostitt*
Sykdommer i nyre og urinveier		akutt nyresvikt, hematuria	tubulær nyrenekrose, proteinuri, nefritt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi	brystsmerter, ansiktsødem ¹¹ , asteni, frysninger	reaksjon på infusjonsstedet, influensalignende sykdom		

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)
Undersøkelser		økt kreatinin i blod	økt urea i blod, økt kolesterol i blod		

*Bivirkninger sett ved bruk etter markedsføring.

¹ Inkluderer febril nøyropeni og nøyropeni.

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 synsskarphet, visuell lyshet, synsfeltdefekter, 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.

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 bølgeamplityden i elektroretinogrammet (ERG). ERG registrerer elektrisk aktivitet i retina. ERG-endringene 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 hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom (mindre vanlig), toksisk epidermal nekrolyse (sjelden) og erythema multiforme (sjelden) under behandling med VFEND.

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

Det har vært rapportert om plateepitelkarsinom i hud hos pasienter behandlet med VFEND i lengre perioder, mekanismen er ikke kjent (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, og hepatitt og leversvikt med dødelig utgang (se pkt. 4.4).

Infusjonsrelaterte bivirkninger

Ved intravenøs infusjon av vorikonazol til friske forsøkspersoner har det forekommet anafylaktoide reaksjoner, inklusiv rødming, feber, svette, takykardi, tetthet i brystet, dyspne, svakhet, kvalme, pruritus og utslett. Symptomene inntraff umiddelbart etter initiering av infusjonen (se pkt. 4.4).

Profylakse

I en åpen, komparativ multisenterstudie som sammenlignet vorikonazol og itrakonazol som primær profylakse hos voksne og ungdommer 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 studielegemidlene hos 50 personer (21,4 %) som ble behandlet med vorikonazol, og hos 18 personer (7,1 %) som ble behandlet med itrakonazol.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet ved bruk av vorikonazol ble undersøkt hos 288 pediatriske pasienter i alderen 2 til <12 år (169) og 12 til <18 år (119) som fikk vorikonazol til profylaktisk (183) og terapeutisk bruk (105) i kliniske studier. Sikkerheten til vorikonazol ble også undersøkt hos ytterligere 158 pediatriske pasienter i alderen 2 til <12 år i ”compassionate use” programmer. Samlet sett var sikkerhetsprofilen til vorikonazol for denne pediatriske populasjonen tilsvarende den som ble observert for voksne. Det ble imidlertid observert en trend mot hyppigere forekomst av økte leverenzymmer, rapportert som bivirkninger i kliniske studier (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) 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: fotosensitivitetsreaksjoner (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. Hjelpstoffet SBECD i intravenøst VFEND fjernes ved hemodialyse med en clearance på 55 ml/min. Ved en overdose kan hemodialyse bidra til å fjerne vorikonazol og SBECD fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: JO2A C03

Virkningsmekanisme

Vorikonazol er et antimykotisk legemiddel av triazoltypen. 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 antifungal effekt av vorikonazol. Vorikonazol er vist å være mer selektiv for fungale cytokrom P450-enzymmer enn for ulike mammalske cytokrom P450-enzymssystem.

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. Dosejuseringer 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 emergent 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-verdier/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-arter	MIC brytningspunkt (mg/L)	
	≤S (Følsom)	>R (Resistent)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Utilstrekkelige data	
<i>Candida krusei</i> ³	Utilstrekkelige data	
<i>Andre Candida spp.</i> ⁴	Utilstrekkelige data	

¹ Stammer med MIC-verdier over brytningspunktet for følsomhet (S) forekommer sjeldent, eller er enda ikke rapportert. Identifisering og antimikrobiell følsomhetstesting av slike isolat skal gjentas, og dersom resultatet bekreftes, skal isolatet sendes til et referanselaboratorium.

² I kliniske studier var respons på vorikonazol hos pasienter med *C. glabrata*-infeksjoner 21 % lavere sammenlignet med *C. albicans*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis*. *In vitro* data viste en svak økning i resistens av *C. glabrata* overfor vorikonazol.

³ I kliniske studier var respons på vorikonazol i *C. krusei*-infeksjoner lik som *C. krusei*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis*. Da det kun var 9 tilfeller tilgjengelig for EUCAST-analyse, finnes det ikke tilstrekkelige data for å bestemme kliniske brytningspunkter for *C. krusei*.

⁴ EUCAST har ikke fastsatt brytningspunkter for vorikonazol som ikke er relatert til en spesifikk art.

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 utgangspunktet) 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 favør 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 (inkludert 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.

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

Vorikonazol ble sammenlignet med itrakonazol som primær profylakse i en åpen, komparativ multisenterstudie av voksne og ungdommer 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 forekomsthypigheten 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

Femtire 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, enkeltdose "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 utgangspunktet etter doser på 800, 1200 og 1600 mg vorikonazol var henholdsvis 5,1, 4,8 og 8,2 msek, og 7,0 msek for doser på 800 mg ketokonazol. Ingen av forsøkspersonene i gruppene hadde en økning i QTc som var ≥ 60 msek fra utgangspunktet. 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-oksidet, 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 $AUC\tau$ 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 $AUC\tau$ 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 $AUC\tau$ 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 $AUC\tau$ 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).

Pediatrik populasjon

Anbefalte doser hos barn og ungdom er basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra 112 immunkompromitterte pediatrike 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 pediatrike 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 pediatrike 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 pediatrike pasienter i forhold til hos voksne reflekterer en høyere eliminasjonskapasitet hos pediatrike pasienter grunnet en større levermasse i forhold til kroppsmasse. Oral biotilgjengelighet kan imidlertid være begrenset hos pediatrike pasienter med malabsorpsjon og svært lav kroppsvekt 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 ungdommers/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

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatininnivåer > 2,5 mg/dl), skjer en akkumulering av det intravenøse hjelpestoffet, SBECD (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 adrenale 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 induiserte ikke redusert fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter ved eksponering som tilsvarer eksponeringen som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser.

Prekliniske data for det intravenøse hjelpestoffet SBECD indikerte at hovedeffektene var dannelse av vakuoler i urinveienes epitel og aktivering av makrofager i lever og lunger i toksisitetsstudier med gjentatt dosering. Da resultatene av GPMT (guinea pig maximisation test) var positive, bør forskrivere være klar over potensialet for hypersensitivitet overfor den intravenøse formuleringen. Konvensjonelle gentoksisitets- og reproduksjonstoksisitetsstudier med hjelpestoffet SBECD viste ingen spesiell risiko for mennesker. Karsinogenisitetsstudier er ikke utført med SBECD. En forurensning i SBECD er et alkylende mutagent stoff som har vist seg å være karsinogent i gnagere. Denne forurensningen bør betraktes som et stoff med karsinogent potensiale hos mennesker. I lys av disse data bør behandlingsvarigheten med den intravenøse formuleringen ikke overstige 6 måneder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning:

Sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium (SBECD)

Oppløsningsvæske til infusjonsvæske, oppløsning:

Natriumklorid 0,9 % i vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

VFEND må ikke infunderes i samme slange eller kanyler som andre intravenøse produkter. Posen må kontrolleres for å sikre at infusjonen er fullført. Når infusjonen av VFEND er fullført, kan slangen brukes til administrasjon av andre intravenøse produkter.

Blodprodukter og kortvarig infusjon av konsentrerte elektrolyttløsninger:

Elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi bør korrigeres før behandling med vorikonazol startes (se pkt. 4.2 og 4.4). VFEND må ikke administreres samtidig med blodprodukter eller enhver kortvarig infusjon av konsentrerte elektrolyttløsninger, selv om de to infusjonene går i atskilte slanger.

Total parenteral ernæring (TPN):

Tilførsel av total parenteral ernæring (TPN) trenger *ikke* å avbrytes ved forskrivning av VFEND, men må infunderes i en atskilt slange. Hvis TPN infunderes gjennom et flerveis kateter, må det administreres gjennom en annen port enn den som brukes til VFEND.

VFEND må ikke fortynnes med 4,2 % natriumbikarbonat intravenøs infusjonsvæske.

Forlikelighet med andre konsentrasjoner er ikke kjent.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

VFEND 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning, og VFEND 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning:

3 år.

Etter rekonstituering bør produktet, utfra en mikrobiologisk vurdering, brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstiden og betingelsene før bruk brukerens ansvar, og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C (i kjøleskap), med mindre rekonstitueringen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Væske til infusjonsvæske, oppløsning:

VFEND oppløsningsvæske til infusjonsvæske, oppløsning, er en steril infusjonspose av polypropylen til engangsbruk. Etter at oppløsningsvæsken er tatt ut av posen for å rekonstituere VFEND pulver til infusjonsvæske, oppløsning, og deretter ført tilbake i posen, bør produktet, ut fra en mikrobiologisk vurdering, brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstiden og betingelsene før bruk brukerens ansvar, og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstitueringen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

VFEND 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning:

30 ml klart Type I hetteglass med gummipropp og aluminiumskapsel med plastikkforsegling.

VFEND 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning:

VFEND pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning, leveres i en kartong som inneholder:

1 hetteglass à 30 ml klart Type I glass, til engangsbruk, med gummipropp og aluminiumskapsel med plastikkforsegling, som inneholder VFEND 200 mg pulver til oppløsning.

1 steril polypropylenpose med overpose i aluminium, til engangsbruk, som inneholder VFEND oppløsningsvæske i et kammer (50 ml).

1 steril hetteglassadapter til engangsbruk.

1 steril sprøyte til engangsbruk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

VFEND 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning:

Pulveret rekonstrueres med enten 19 ml vann til injeksjonsvæsker eller 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon for å få et uttrekkbart volum på 20 ml klar oppløsning som inneholder 10 mg/ml vorikonazol. Hetteglasset skal kasseres dersom vakuemet ikke trekker oppløsningsmidlet inn i hetteglasset. Det anbefales å bruke en standard 20 ml (ikke-automatisert) sprøyte for å sikre at riktig mengde (19,0 ml) vann til injeksjonsvæsker eller (9 mg/ml [0,9 %]) natriumklorid til infusjon blir dispensert. Dette preparatet er kun beregnet til engangsbruk og eventuell ubrukt oppløsning bør destrueres. Kun klare oppløsninger uten partikler skal benyttes.

Ved administrering tilføres det nødvendige volum rekonstituert konsentrat til en anbefalt forlikelig infusjonsvæske (se tabellen nedenfor for detaljer), for å få en ferdig vorikonazol-oppløsning som inneholder 0,5-5 mg/ml.

Den rekonstituerte oppløsningen kan fortynnes med:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning

Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose i 20 mEq kaliumklorid intravenøs infusjonsvæske

0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,9 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

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

VFEND 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning:

Bruk kun artiklene som medfølger i kartongen med VFEND pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning, når infusjonen skal tilberedes.

Instruksjon for rekonstituering og bruk:

- Dette legemidlet er kun beregnet til engangsbruk og eventuell ubrukt oppløsning bør destrueres.
- Før hetteglasset med VFEND rekonstrueres, skal plastikkforseglingen fjernes fra hetteglasset og toppen av hetteglasset tørkes med antiseptisk serviett. Hold hetteglassadapteren over hetteglasset og trykk den bestemt ned, inntil hetteglasset låses på plass. Spissen i hetteglassadapteren vil penetrere forseglingen i hetteglasset.
- Fjern posen med VFEND oppløsningsvæske fra overposen av aluminium (ikke bruk saks eller andre skarpe redskaper). Åpne den blå porten på infusjonsposen.
- Pulveret med VFEND rekonstrueres ved å bruke den graderte sprøyten til å trekke ut 19 ml med VFEND oppløsningsvæske (natriumklorid (0,9 %) fra den blå porten på infusjonsposen.

- VFEND oppløsningsvæske tilsettes deretter til hetteglasset ved å skru løs sprøyten fra posen, koble sprøyten til hetteglassadapteren og deretter tømme sprøytens innhold i hetteglasset.
- Dette vil gi et uttrekkbart volum på 20 ml klart konsentrat som inneholder 10 mg/ml vorikonazol. Sprøyten og hetteglasset, som fortsatt er koblet sammen, roteres forsiktig for å sikre at VFEND pulver er fullstendig oppløst og at ingen partikler er synlige (hetteglasset skal ikke ristes).
- Når konsentratet skal fortynnes, skal hetteglasset, hetteglassadapteren og sprøyten snus opp ned og det nødvendige volumet med rekonstituert konsentrat trekkes opp i sprøyten (se tabell nedenfor). Kun klare oppløsninger uten partikler skal benyttes. Produktet skal ikke administreres til pasienten som bolusinjeksjon.
- Når sprøyten igjen er festet til den blå porten i infusjonsposen, tømmes innholdet inn i infusjonsposen fra sprøyten. Dette gir en endelig konsentrasjon av vorikonazol på 0,5-5 mg/ml.
- Sprøyten kan deretter fjernes og innholdet i infusjonsposen blandes forsiktig ved å snu posen opp ned flere ganger. Posen skal inspiseres nøye for å sikre at den ikke inneholder partikler. Sprøyten, hetteglasset og hetteglassadapteren kan kastes.

Dersom nødvendig volum av VFEND konsentrat krever bruk av flere hetteglass, som beskrevet i tabellen nedenfor, bør det brukes flere infusjonssett for å sørge for passende dose for en gitt kroppsvekt. Instruksjonene for rekonstituering, fortynning og administrering bør følges for hvert infusjonssett. Hvert infusjonssett er kun til engangsbruk.

Dersom flere hetteglass må brukes, skal hvert hetteglass administreres ved bruk av en separat, steril natriumklorid-pose.

Når legemidlet skal administreres, skal ”twist-off”-porten i bunnen av infusjonsposen åpnes og infusjonsslangen kobles til og klargjøres. Innholdet i infusjonsposen er nå klart til å gis til pasienten som en infusjon.

Infusjonsposen bør sjekkes for å sikre at alt innholdet har blitt infundert, spesielt dersom den samme intravenøse slangen skal brukes til sekvensiell infusjon av andre legemidler. Andre stoffer skal ikke tilsettes infusjonsposen.

Nødvendig volum av 10 mg/ml VFEND konsentrat

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

Ytterligere informasjon for helsepersonell finnes i siste del av pakningsvedlegget.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

VFEND 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/02/212/025

VFEND 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/02/212/027

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 21. februar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg vorikonazol etter rekonstituering med vann.
Hver flaske inneholder 3 g vorikonazol.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 0,54 g sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon
Hvitt til gråhvitt pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

VFEND, 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.

VFEND 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).

VFEND er også tilgjengelig som 50 mg og 200 mg filmdrasjerte tablett, 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning og 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

Behandling

Voksne

Behandlingen må startes med spesifisert startdoseregime enten som intravenøs eller oral VFEND 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 (10ml) hver 12. time	200 mg (5ml) hver 12. time
Vedlikeholdsdose (etter første 24 timer)	4 mg/kg to ganger daglig	200 mg (5ml) to ganger daglig	100 mg (2,5ml) 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 pasientens respons 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 pediatrike 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 tablett er ikke undersøkt i en pediatrik 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 soppinfeksjoner (IFI), som 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 (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig for pasienter under 40 kg), 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 (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig for pasienter under 40 kg), 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 startdosen av 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 VFEND 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 legemiddeltoksisitet (se pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av VFEND hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data beskrives i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

VFEND mikstur, suspensjon skal tas minst én time før, eller to timer 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, eller kinidin, 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 og fenobarbital, 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 med Johannesurt (prykkperikum) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Forsiktighet må utvises når VFEND 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 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 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 VFEND, må overvåkes nøye for levertoksisitet. Klinisk oppfølging skal omfatte laboratorieevaluering av leverfunksjonen (spesielt ASAT og ALAT) ved oppstart av behandling med VFEND 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 VFEND 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
VFEND 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 VFEND, og tar forhåndsregler som bruk av beskyttende klær og solkrem med høy solfaktor.

- Plateepitelkarsinom i hud (SCC)

Plateepitelkarsinom i hud 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 VFEND 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 VFEND fortsetter, slik at eventuelle premaligne lesjoner kan oppdages og behandles tidlig. VFEND bør seponeres dersom det oppdages premaligne hudlesjoner eller plateepitelkarsinomer (se avsnittet «Langtidsbehandling» under).

- Eksfoliative hudreaksjoner

Reaksjoner som Stevens-Johnson syndrom har oppstått under behandling med VFEND. Hvis en pasient får utslett skal han/hun kontrolleres nøye og VFEND seponeres hvis utslettet utvikler seg.

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 VFEND bør begrenses (se pkt. 4.2 og 5.1).

Plateepitelkarsinom i hud (SCC) har blitt rapportert ved langtidsbehandling med VFEND.

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 VFEND 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 VFEND. 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 VFEND. 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 pediatrike pasienter fra 2 år og eldre. Det er observert hyppigere forekomst av økte leverenzymmer i den pediatrike populasjonen (se pkt. 4.8). Leverfunksjonen skal overvåkes hos både barn og voksne. Oral biotilgjengelighet kan være begrenset hos pediatrike 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, CYP3A4 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).

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 (CYP3A4 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 $AUC_{0-\infty}$ 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_{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 monitorere for vorikonazol-assosierte bivirkninger hvis vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol (se pkt. 4.5).

VFEND mikstur, suspensjon inneholder sukrose og skal ikke gis til pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, sukrose-isomaltase mangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vorikonazol metaboliseres av, og hemmer aktiviteten til, cytokrom P450 isoenzymene CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4. Hemmere eller induktorer av disse isoenzymene kan henholdsvis øke eller redusere plasmakonsentrasjonene av vorikonazol. Vorikonazol har potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene til substanser som metaboliseres via disse CYP450 isoenzymene. 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), 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 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 gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin og terfenadin [CYP3A4 substrater]	Ikke studert, men økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene kan føre til QTc-forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
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)

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<p>Efavirenz (en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer) <i>[CYP450 induktor, CYP3A4 hemmer og substrat]</i></p> <p>Efavirenz 400 mg én gang daglig, administrert sammen med vorikonazol 200 mg to ganger daglig*</p> <p>Efavirenz 300 mg én gang daglig, administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazole C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 %</p> <p>Sammenlignet med efavirenz 600 mg én gang daglig, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 %</p> <p>Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %</p>	<p>Bruk av standard doser med vorikonazol og efavirenz i doser på 400 mg én gang daglig eller høyere er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Vorikonazol kan administreres sammen med efavirenz dersom vorikonazol vedlikeholdsdose økes til 400 mg to ganger daglig og dosen med efavirenz reduseres til 300 mg én gang daglig. Når behandling med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til startdosen med efavirenz (se pkt. 4.2 og 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin) <i>[CYP3A4 substrater]</i></p>	<p>Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider og føre til ergotisme.</p>	<p>Kontraindisert (se pkt. 4.3)</p>
<p>Rifabutin <i>[potent CYP450 induktor]</i></p> <p>300 mg én gang daglig</p> <p>300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 350 mg to ganger daglig)*</p> <p>300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 %</p> <p>Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %</p>	<p>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). Nøye overvåkning av full differensialtelling av blod og bivirkninger av rifabutin (f.eks. uveitt) anbefales når rifabutin administreres sammen med vorikonazol.</p>
<p>Rifampicin (600 mg én gang daglig) <i>[potent CYP450 induktor]</i></p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %</p>	<p>Kontraindisert (se pkt. 4.3)</p>

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
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} \leftrightarrow Vorikonazol C_{max} \downarrow 66 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 82 % Ritonavir C_{max} \downarrow 25 % Ritonavir AUC_{τ} \downarrow 13 % Vorikonazol C_{max} \downarrow 24 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 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 $AUC_{0-\infty}$ \downarrow 59 %	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Everolimus <i>[CYP3A4 substrat, P-gp substrat]</i>	Selv om det ikke er studert, er vorikonazol forventet å føre til signifikant økning i everolimus plasmakonsentrasjoner.	Samtidig administrering av vorikonazol og everolimus anbefales ikke, da vorikonazol forventes å føre til signifikant økning i everolimuskonsentrasjoner (se pkt. 4.4).
Flukonazol (200 mg én gang daglig) <i>[CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemmer]</i>	Vorikonazol C_{max} \uparrow 57 % Vorikonazol AUC_{τ} \uparrow 79 % Flukonazol C_{max} Ikke kjent Flukonazol AUC_{τ} Ikke kjent	Det er ikke kjent hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av vorikonazol og flukonazol som vil eliminere denne effekten. Det anbefales å monitorere for vorikonazol-assosierte bivirkninger dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<p>Fenytoin <i>[CYP2C9 substrat og potent CYP450 induktor]</i></p> <p>300 mg én gang daglig</p> <p>300 mg én gang daglig (administrert samtidig med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 %</p> <p>Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %</p>	<p>Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin bør unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen. Nøye monitorering av plasmanivåene av fenytoin anbefales.</p> <p>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).</p>
<p>Antikoagulantia</p> <p>Warfarin (30 mg enkeltdose, administrert sammen med 300 mg vorikonazol to ganger daglig) <i>[CYP2C9 substrat]</i></p> <p>Andre orale kumariner (f.eks. fenprokumon, acenokumarol) <i>[CYP2C9 og CYP3A4 substrater]</i></p>	<p>Maksimalt ble det sett en dobling av protrombintid.</p> <p>Selv om det ikke er studert, er det sannsynlig at vorikonazol gir økt plasmakonsentrasjon av kumariner, noe som kan føre til økning av protrombintid.</p>	<p>Nøye monitorering av protrombintid eller andre passende antikoagulasjonstester anbefales, og dosen med antikoagulantia bør justeres ved behov.</p>
<p>Benzodiazepiner (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[CYP3A4 substrater]</i></p>	<p>Selv om det ikke er undersøkt klinisk, vil vorikonazol trolig øke plasmakonsentrasjonene av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 og føre til en forlenget sedativ effekt.</p>	<p>Dosereduksjon av benzodiazepiner bør vurderes.</p>

Legemiddel [Mekanisme for interaksjon]	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Immunsuppresiva [CYP3A4 substrater] Sirolimus (2 mg enkeltdose) 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 økning Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ 11 ganger økning 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). 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 økning Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ 3,6 ganger økning	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 QTc-intervallet, anbefales. Dosereduksjon av metadon kan være nødvendig.

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
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 %	Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.
Omeprazol (40 mg én gang daglig)* <i>[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 og CYP3A4 substrat]</i>	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* <i>[CYP3A4 substrat, CYP2C19 hemmer]</i> Noretisteron/etinyløstradiol (1 mg/0,035 mg én gang daglig)	Etinyløstradiol C_{max} ↑ 36 % Etinyløstradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Monitoring for bivirkninger relatert til orale antikonseptiva, samt bivirkninger relatert til vorikonazol, anbefales.
Korttidsvirkende opiater <i>[CYP3A4 substrater]</i> 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 økning I en uavhengig, publisert studie, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ 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 monitorering for respirasjonsdepresjon og andre opiat-assosierte bivirkninger anbefales.
Statiner (f.eks. lovastatin) <i>[CYP3A4 substrater]</i>	Selv om det ikke er klinisk undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av statiner som metaboliseres via CYP3A4, noe som kan føre til rhabdomyolyse.	Dosereduksjon av statiner bør vurderes.
Sulfonylureapreparater (f.eks. tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[CYP2C9 substrater]</i>	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) <i>[CYP3A4 substrater]</i>	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av vinkaalkaloider og føre til nevrotoksitet.	Dosereduksjon av vinkaalkaloider bør vurderes.

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Andre HIV proteasehemmere (f.eks. sakinavir, amprenavir og nelfinavir)* <i>[CYP3A4 substrater og hemmere]</i>	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 legemiddeltoksitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
Andre ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTIer) (f.eks. delavirdin, nevirapin)* <i>[CYP3A4 substrater, hemmere eller CYP450 induktorer]</i>	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 legemiddeltoksitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
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>	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin 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} ↔ Effekt av vorikonazol på erytromycin eller azitromycin er ikke kjent.	Ingen dosejustering
Mykofenolsyre (1 g enkeltdose) <i>[UDP-glukuronyl transferase substrat]</i>	Mykofenolsyre C_{max} ↔ Mykofenolsyre AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering
Prednisolon (60 mg enkeltdose) <i>[CYP3A4 substrat]</i>	Prednisolon C_{max} ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosejustering
Ranitidin (150 mg to ganger daglig) <i>[øker gastrisk pH]</i>	Vorikonazol C_{max} og AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Kvinner i fertil alder

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

Amming

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

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

VFEND har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller 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-nøytropene 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 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 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 polyper)					plateepitelkarsinom*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		agranulocytose ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi	benmargssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminert intravaskulær koagulasjon	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	anafylaktoid reaksjon	
Endokrine sykdommer			binyrebarksvikt, hypotyreose	hypertyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	perifert ødem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi			
Psykiatriske lidelser		depresjon, hallusinasjoner, angst, søvnløshet, agitasjon, forvirring			
Nevrologiske sykdommer	hodepine	kramper, synkope, tremor, hypertoni ³ , parestesier, søvnighet, svimmelhet	hjerneødem, encefalopati ⁴ , ekstrapyramidal forstyrrelse ⁵ , perifer nevropati, ataksi, hypoestesi, smaksforstyrrelser	leverencefalopati, Guillain-Barré-syndrom, nystagmus	
Øyesykdommer	synsforstyrrelser 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			
Gastrointestinale 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, alopeci, makulopapulært utslett, pruritus, erytem	Stevens-Johnson syndrom, fototoksicitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatitt, papulært utslett, makulært utslett, eksem	toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, aktinisk keratose*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, legemiddelutslett	kutan lupus erythematosus*, efelider*, lentigo*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		ryggsmerter	Artritt		periostitt*
Sykdommer i nyre og urinveier		akutt nyresvikt, hematuri	tubulær nyrenekrose, proteinuri, nefritt		

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)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi	brystsmerter, ansiktsødem ¹¹ , asteni, frysninger	reaksjon på infusjonsstedet, influensalignende sykdom		
Undersøkelser		økt kreatinin i blod	økt urea i blod, økt kolesterol i blod		

*Bivirkninger sett ved bruk etter markedsføring.

¹ Inkluderer febril nøytropeni og nøytropeni.

² Inkluderer primær immun trombocytopeni.

³ Inkluderer nakkestivhet og tetani.

⁴ Inkluderer hypoksisk-iskemisk encefalopati og metabolsk encefalopati.

⁵ Inkluderer akatisi og parkinsonisme.

⁶ Se avsnittet "Synsforstyrrelser" i pkt. 4.8.

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

⁸ Se pkt. 4.4.

⁹ Inkluderer dyspné og funksjonsdyspné.

¹⁰ Inkluderer legemiddelutløst leverskade, toksisk hepatitt, hepatocellulær skade og hepatotoksisitet.

¹¹ Inkluderer periorbitalt ødem, leppeødem og ødem i munnen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Endret smaksoppfatning

I sammenslåtte data fra tre bioekvivalensstudier med pulver til mikstur, suspensjon, ble behandlingsrelatert smaksforvrengning registrert hos 12 (14 %) av forsøkspersonene.

Synsforstyrrelser

I kliniske studier 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 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.

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 bølgeamplityden i elektroretinogrammet (ERG). ERG registrerer elektrisk aktivitet i retina. ERG-endingene 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 hudreaksjoner,

inkludert Stevens-Johnson syndrom (mindre vanlig), toksisk epidermal nekrolyse (sjelden) og erythema multiforme (sjelden) under behandling med VFEND.

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

Det har vært rapportert om plateepitelkarsinom i hud hos pasienter behandlet med VFEND i lengre perioder, mekanismen er ikke kjent (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, av 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 ungdommer 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). 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: fotosensitivitetsreaksjoner (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, triazolderivater, ATC-kode: JO2A C03

Virkningsmekanisme

Vorikonazol er et antimykotisk legemiddel av triazoltypen. 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 antifungal effekt av vorikonazol. Vorikonazol er vist å være mer selektiv for fungale cytokrom P450-enzymmer enn for ulike mammalske cytokrom P450-enzymssystem.

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 ssp.*, 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-verdier/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-arter	MIC brytningspunkt (mg/L)	
	≤S (Følsom)	>R (Resistent)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Utilstrekkelige data	
<i>Candida krusei</i> ³	Utilstrekkelige data	
<i>Andre Candida spp.</i> ⁴	Utilstrekkelige data	

¹ Stammer med MIC-verdier over brytningspunktet for følsomhet (S) forekommer sjeldent, eller er enda ikke rapportert. Identifisering og antimikrobiell følsomhetstesting av slike isolat skal gjentas, og dersom resultatet bekreftes, skal isolatet sendes til et referanselaboratorium.

² I kliniske studier var respons på vorikonazol hos pasienter med *C. glabrata*-infeksjoner 21 % lavere sammenlignet med *C. albicans*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis*. *In vitro* data viste en svak økning i resistens av *C. glabrata* overfor vorikonazol.

³ I kliniske studier var respons på vorikonazol i *C. krusei*-infeksjoner lik som *C. krusei*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis*. Da det kun var 9 tilfeller tilgjengelig for EUCAST-analyse, finnes det ikke tilstrekkelige data for å bestemme kliniske brytningspunkter for *C. krusei*.

⁴ EUCAST har ikke fastsatt brytningspunkter for vorikonazol som ikke er relatert til en spesifikk art.

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 utgangspunktet) 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 favør 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 %.

Utpøver 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.

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

Vorikonazol ble sammenlignet med itrakonazol som primær profylakse i en åpen, komparativ multisenterstudie av voksne og ungdommer 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

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 % 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 forekomsthypigheten 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

Femtitte 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, enkeltdose "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 utgangspunktet etter doser på 800, 1200 og 1600 mg vorikonazol var henholdsvis 5,1, 4,8 og 8,2 msek, og 7,0 msek for doser på 800 mg ketokonazol. Ingen av forsøkspersonene i gruppene hadde en økning i QTc som var ≥ 60 msek fra utgangspunktet. 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 ($AUC\tau$). 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 %. Bioekvivalens ble fastslått mellom 200 mg tabletter og 40 mg/ml mikstur, suspensjon ved administrering av en 200 mg dose. Ved gjentatte doser vorikonazol mikstur, suspensjon gitt ved måltider med høyt fettinnhold reduseres C_{max} og $AUC\tau$ med henholdsvis 58 % og 37 %. 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 ($AUC\tau$) 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-oksidet, 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 halvveringstiden 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).

Pediatrik populasjon

Anbefalte doser hos barn og ungdom er basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra 112 immunkompromitterte pediatrike 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 pediatrike 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 pediatrike 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 pediatrike pasienter i forhold til hos voksne reflekterer en høyere eliminasjonskapasitet hos pediatrike pasienter grunnet en større levermasse i forhold til kroppsmasse. Oral biotilgjengelighet kan imidlertid være begrenset hos pediatrike

pasienter med malabsorpsjon og svært lav kroppsvekt for sin alder. I slike tilfeller anbefales intravenøs administrering av vorikonazol.

Eksposering 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 adrenale 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 induserte ikke redusert fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter ved eksponering som tilsvarer eksponeringen som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukrose
Silika, vannfri kolloidal
Titandioksid (E171)
Xantangummi
Natriumsitrat
Sitronsyre, vannfri
Natriumbenzoat (E211)

Naturlig appelsinsmak

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet for ferdig tilberedt mikstur, suspensjon er 14 dager.

Ferdig tilberedt mikstur, suspensjon: Oppbevares ved høyst 30 °C, skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (ved 2 °C - 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter tilberedning, se pkt 6.3.

Hold beholderen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En 100 ml high-density polyethylene (HDPE) flaske (med en barnesikret kapsel i polypropylen) inneholder 45 g pulver til mikstur, suspensjon.

Et målebeger (gradert for å måle opp 23 ml), 5 ml målesprøyte og en adapter til å presse inn på flasken medfølger også.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Tilberedningsinstruks:

- 1 Bank på flasken for å løsne pulveret.
- 2 Tilsett 2 målebeger med vann, totalt 46 ml.
- 3 Rist den lukkede flasken kraftig i ca 1 minutt.
- 4 Ta av den barnesikrede kapselen. Press flaskeadapteren inn på flaskehalsen.
- 5 Sett på kapselen.
- 6 Skriv utløpsdato for ferdig tilberedt mikstur, suspensjon på flaskens etikett (holdbarhet for tilberedt mikstur, suspensjon er 14 dager).

Etter tilberedning blir volumet av suspensjon 75 ml, som gir et uttrekkbart volum på 70 ml.

Bruksanvisning:

Rist den lukkede flasken med ferdig tilberedt mikstur, suspensjon i ca 10 sekunder før hver bruk.

Etter tilberedning skal VFEND mikstur, suspensjon kun administreres ved hjelp av målesprøyten som følger med hver pakning. Det henvises til pakningsvedlegget for mer detaljert bruksanvisning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/212/026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mars 2002

Dato for siste fornyelse: 21. februar 2012

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. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Tabletter

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Tyskland

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning og pulver til mikstur, suspensjon:

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Frankrike

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 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 legemiddelovervåking 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 (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**
 - Brosjyre for helsepersonell med spørsmål og svar om fototoksisitet, SCC og levertoksisitet:
 - Gir helsepersonell råd om risikoen for fototoksisitet, hud-SCC og levertoksisitet 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 for 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 for 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 ELLER NÅR SLIK IKKE FINNES, PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Blisterpakning 50 mg tabletter, filmdrasjerte - pakning med 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Forseglet pakning
Må ikke brukes hvis kartongen har vært åpnet.

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**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/212/001 2 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/002 10 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/003 14 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/004 20 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/005 28 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/006 30 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/007 50 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/008 56 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/009 100 filmdrasjerte tablett

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

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

VFEND 50 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterark for 50 mg tabletter, filmdrasjerte (alle blisterpakninger)

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 50 mg filmdrasjerte tabletter
vorikonazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Ltd (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

Boks, ytterpakning og etikett på boks for 50 mg tabletter, filmdrasjerte - pakning med 2, 30, 100 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 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
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før 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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/212/010 2 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/011 30 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/012 100 filmdrasjerte tablett

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

VFEND 50 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Blisterpakning 200 mg tabletter, filmdrasjerte - pakning med 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Forseglet pakning
Må ikke brukes hvis kartongen har vært åpnet.

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**

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/212/013 2 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/014 10 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/015 14 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/016 20 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/017 28 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/018 30 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/019 50 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/020 56 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/021 100 filmdrasjerte tablett

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

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

VFEND 200 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterark for 200 mg tabletter, filmdrasjerte (alle blisterpakninger)

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 200 mg filmdrasjerte tabletter
vorikonazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Ltd (som MT-innehaver logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Boks, ytterpakning og etikett på boks for 200 mg tabletter, filmdrasjerte - pakning med 2, 30, 100 tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 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
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/212/022 2 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/023 30 filmdrasjerte tablett
EU/1/02/212/024 100 filmdrasjerte tablett

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

VFEND 200 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
vorikonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 200 mg vorikonazol.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 10 mg vorikonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal rekonstitueres og fortynnes før bruk.
Kun til intravenøs bruk.
Skal ikke benyttes til bolusinjeksjon.

Hetteglass til engangsbruk.
Maksimal infusjonshastighet er 3 mg/kg pr. time.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Holdbarhet for ferdigblandet oppløsning: 24 timer ved 2-8 °C

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/212/025

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning
vorikonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hetteglass inneholder 200 mg vorikonazol.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 10 mg vorikonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

50 ml infusjonspose inneholder 0,9 % natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning
Hver pakning inneholder:
1 hetteglass med VFEND pulver til infusjonsvæske, oppløsning (hetteglass til engangsbruk)
1 overpose
1 hetteglassadapter
1 sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Vennligst se pakningsvedlegget for detaljert bruksanvisning.
Rekonstitueres og fortynnes før bruk.
Til intravenøs bruk
Skal ikke benyttes til bolusinjeksjon
Skal ikke brukes sammen med andre produkter

Maksimal infusjonshastighet er 3 mg/kg pr. time.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Holdbarhet etter rekonstituering: 24 timer ved oppbevaring ved 2 °C - 8 °C.

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/212/027

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

Bruksanvisning - vennligst se piktogrammene for informasjon om bruk av dette produktet.

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

VFEND 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
vorikonazol
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal rekonstitueres og fortynnes før bruk – se pakningsvedlegg.
Maksimal infusjonshastighet er 3 mg/kg pr. time.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg (10 mg/ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på overpose

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til VFEND pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Natriumklorid 0,9 % i vann til injeksjonsvæsker
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal ikke benyttes til bolusinjeksjon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

4 INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 ml

6. ANNET

Oppbevares utilgjengelig for barn.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE ELLER NÅR SLIK IKKE FINNES, PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
vorikonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml ferdig tilberedt mikstur inneholder 40 mg vorikonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon.
1 flaske á 45 g
Et målebeger (merket for å angi 23 ml), 5 ml målesprøyte og en flaskeadapter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk etter tilberedning
Rist flasken i ca 10 sekunder før bruk.
Bruk målesprøyten som følger med pakningen for å måle opp riktig dose.

Tilberedningsinstrukser:
Bank på flasken for å løsne pulveret.
Tilsett 46 ml vann og rist kraftig i ca 1 minutt.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Eventuelle rester av mikstur skal kasseres 14 dager etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver: oppbevares i kjøleskap før tilberedning.

Ferdig tilberedt mikstur:

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Hold beholderen tett lukket.

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

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/212/026

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

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

VFEND 40 mg/ml

KRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Etikett på flaske

1. LEGEMIDLETS NAVN

VFEND 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
vorikonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml ferdig tilberedt mikstur inneholder 40 mg vorikonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon
45 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk etter tilberedning.
Rist flasken i ca 10 sekunder før bruk.
Bruk målesprøyten som følger med pakningen for å måle opp riktig dose.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Eventuelle rester av mikstur skal kasseres 14 dager etter tilberedning.
Utløpsdato for ferdig tilberedt mikstur:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver: Oppbevares i kjøleskap før tilberedning.

Ferdig tilberedt mikstur:
Skal ikke oppbevares over 30 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Hold beholderen tett lukket.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/212/026

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

[Fritatt fra krav om blindeskrift]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

VFEND 50 mg filmdrasjerte tabletter VFEND 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- 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 VFEND er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VFEND
3. Hvordan du bruker VFEND
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VFEND
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VFEND er og hva det brukes mot

VFEND inneholder virkestoffet vorikonazol. VFEND er et legemiddel mot sopp. Det virker ved å drepe eller stoppe veksten av soppene 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).

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

Forebygging av soppinfeksjoner hos benmargstransplanterte høyrisikopasienter.

Dette preparatet skal kun brukes under tilsyn av lege.

2. Hva du må vite før du bruker VFEND

Bruk ikke VFEND:

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 VFEND:

- Terfenadin (brukes mot allergi)
- Astemizol (brukes mot allergi)
- Cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- Pimozid (brukes til behandling av psykiske sykdommer)
- Kinidin (brukes mot uregelmessig hjerterytme)
- 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 (prikkperikum, naturlegemiddel)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker VFEND 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 VFEND. Legen skal også måle leverfunksjonen din under behandling med VFEND ved å ta blodprøver.
- du har en kjent kardiomyopati, uregelmessig hjerterytme, langsom 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 VFEND:

- 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 sjans for utvikling av hudkreft ved langvarig bruk av VFEND.

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

Barn og ungdom

VFEND skal ikke gis til barn under 2 år.

Andre legemidler og VFEND

Rådfør deg alltid 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 VFEND, påvirke effekten av VFEND, eller VFEND kan påvirke effektene av disse legemidlene.

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

- Ritonavir (brukes til behandling av HIV) i doser på 100 mg to ganger daglig

Fortell legen din hvis du tar noen av de følgende legemidlene, da samtidig behandling med VFEND 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 VFEND, 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 VFEND 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)
- Sulfonylureapreparater (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 VFEND 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)
- 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 VFEND)
- Metadon (brukes til behandling av heroinavhengighet)
- Alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat, slik som sufentanil (smertestillende brukt ved kirurgiske inngrep)
- Oksykodon og andre langtidsvirkende opiat 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)

Graviditet og amming

VFEND 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 VFEND.

Rådfør deg 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

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

VFEND inneholder laktose

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

3. Hvordan du bruker VFEND

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din 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 VFEND for å forebygge soppinfeksjoner, kan legen stoppe behandlingen med VFEND dersom du eller barnet ditt får bivirkninger som er knyttet til behandlingen.

Dersom du tar for mye av VFEND

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 VFEND tabletter med deg. Du kan oppleve unormal følsomhet for lys dersom du tar mer VFEND enn du skal.

Dersom du har glemt å ta VFEND

Det er viktig å ta VFEND tablettene regelmessig til samme tid hver dag. Hvis du glemmer å ta en dose, ta neste dose som planlagt. Ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandlingen med VFEND

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 VFEND på riktig måte som beskrevet ovenfor, hvis ikke legen ber deg avslutte behandlingen.

Fortsett å ta VFEND 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 VFEND 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 VFEND 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 leverenzzymer

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, skjelvinger eller ukontrollerte muskelbevegelser, kribling eller unormal følelse i huden, økning i muskeltonus, søvnighet, svimmelhet
- Blødning i øyet
- Hjerterytmeproblemer 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
- Ryggsmerter
- 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 eosinofiler
- 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
- Dobbeltsyn, 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
- Bulløs 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 slimhinne membraner, 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 VFEND 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 VFEND 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, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 VFEND

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den 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 VFEND

- Virkestoff er vorikonazol. Hver tablett inneholder enten 50 mg vorikonazol (VFEND 50 mg filmdrasjerte tabletter) eller 200 mg vorikonazol (VFEND 200 mg filmdrasjerte tabletter).
- Andre innholdsstoffer er: *I tablettkjernen*; laktosemonohydrat, pregelatinisert stivelse, krysskarmellosenatrium, povidon og magnesiumstearat. *I filmdrasjeringen*; hypromellose, titandioksid (E171), laktosemonohydrat og glyseroltriacetat.

Hvordan VFEND ser ut og innholdet i pakningen

VFEND 50 mg filmdrasjerte tabletter finnes som hvite til gråhvite, runde filmdrasjerte tabletter merket med Pfizer på den ene siden og VOR50 på den andre siden.

VFEND 200 mg filmdrasjerte tabletter finnes som hvite til gråhvite, kapselformede filmdrasjerte tabletter merket med Pfizer på den ene siden og VOR200 på den andre siden.

VFEND 50 mg filmdrasjerte tabletter og 200 mg filmdrasjerte tabletter finnes i pakninger på 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 og 100.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

Tilvirker

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Tyskland

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL,
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

VFEND 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- 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 VFEND er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VFEND
3. Hvordan du bruker VFEND
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VFEND
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VFEND er og hva det brukes mot

VFEND inneholder virkestoffet vorikonazol. VFEND er et legemiddel mot sopp. Det virker ved å drepe eller stoppe veksten av soppene 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).

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

Forebygging av soppinfeksjoner hos benmargstransplanterte høyrisikopasienter.

Dette preparatet skal kun brukes under tilsyn av lege.

2. Hva du må vite før du bruker VFEND

Bruk ikke VFEND:

Dersom du er allergisk overfor virkestoffet vorikonazol eller overfor sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium (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 VFEND:

- Terfenadin (brukes mot allergi)
- Astemizol (brukes mot allergi)
- Cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- Pimozid (brukes til behandling av psykiske sykdommer)
- Kinidin (brukes mot uregelmessig hjerterytme)
- Rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose)
- Efavirenz (brukes til behandling av HIV) i doser på 400 mg eller mer én gang daglig
- 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 (prikkperikum, naturlegemiddel)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker VFEND 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 VFEND. Legen skal også måle leverfunksjonen din under behandling med VFEND ved å ta blodprøver.
- du har en kjent kardiomyopati, uregelmessig hjerterytme, langsom 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 VFEND:

- 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 sjans for utvikling av hudkreft ved langvarig bruk av VFEND.

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

Barn og ungdom

VFEND skal ikke gis til barn under 2 år.

Andre legemidler og VFEND

Rådfør deg alltid 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 VFEND, påvirke effekten av VFEND, eller VFEND kan påvirke effektene av disse legemidlene.

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

- Ritonavir (brukes til behandling av HIV) i doser på 100 mg to ganger daglig

Fortell legen din hvis du tar noen av de følgende legemidlene, da samtidig behandling med VFEND 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 VFEND, 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 VFEND 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)
- Sulfonylureapreparater (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 VFEND 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)
- 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 VFEND)
- Metadon (brukes til behandling av heroinavhengighet)
- Alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat, slik som sufentanil (smertestillende brukt ved kirurgiske inngrep)
- Oksykodon og andre langtidsvirkende opiat 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)

Graviditet og amming

VFEND 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 VFEND.

Rådfør deg 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

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

VFEND inneholder natrium

Hvert hetteglass med VFEND inneholder 217,6 mg natrium. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som går på en saltfattig diett.

3. Hvordan du bruker VFEND

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

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

Legen din kan endre doseringen avhengig av tilstanden din.

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

	Intravenøst
Dosering de første 24 timene (startdose)	6 mg/kg hver 12. time i de første 24 timene
Dosering etter de første 24 timene (vedlikeholdsdose)	4 mg/kg to ganger daglig

Avhengig av hvordan din reaksjon på behandlingen er, kan legen vurdere å redusere dosen til 3 mg/kg to ganger daglig.

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

Bruk hos barn og ungdom

Den anbefalte doseringen til barn og tenåringer er som følger:

	Intravenøst	
	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)	9 mg/kg hver 12. time i de første 24 timene	6 mg/kg hver 12. time i de første 24 timene
Dosering etter de første 24 timene (vedlikeholdsdose)	8 mg/kg to ganger daglig	4 mg/kg to ganger daglig

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

VFEND pulver til infusjonsvæske, oppløsning vil bli tilberedt og fortynnet til riktig konsentrasjon av sykehusfarmasøyt eller sykepleier (Vennligst se siste del av pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

Dette vil bli gitt til deg som en intravenøs infusjon (i en vene) med en maksimal hastighet på

3 mg/kg per time over 1 til 3 timer.

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

Dersom en dose VFEND har blitt glemt

Ettersom du får dette legemidlet under nøye medisinsk overvåking, er det usannsynlig at en dose blir glemt. Fortell imidlertid legen eller apoteket dersom du tror at en dose har blitt glemt.

Dersom du avbryter behandlingen med VFEND

Behandlingen med VFEND vil pågå så lenge legen din bestemmer, men behandlingsvarigheten med VFEND pulver til infusjonsvæske, oppløsning bør ikke være mer enn 6 måneder.

Pasienter med svekket immunsystem eller de med vanskelige infeksjoner kan trenge langtidsbehandling for å forhindre at infeksjonen kommer tilbake. Det kan bli aktuelt for deg å skifte fra intravenøs infusjon til tabletter når tilstanden din bedres.

Når behandling med VFEND 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 VFEND 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 synsforannelser, nedsatt synsskarphet, lyshet, tap av normalt synsfelt, flekker foran øynene)
- Feber
- Utslett
- Kvalme, oppkast, diarè
- Hodepine
- Hovne (oppsvulmede) armer eller ben
- Magesmerter
- Pustevansker
- Økt nivå av leverenzzymer

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, skjelvinger eller ukontrollerte muskelbevegelser, kribling eller unormal følelse i huden, økning i muskeltonus, søvnighet, svimmelhet
- Blødning i øyet
- Hjerterytmeproblemer inkludert veldig rask hjerterytme, veldig langsom 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
- Ryggsmerter
- 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
- Dobbeltsyn, alvorlige øyetilstander, inkludert: smerte og betennelse i øye og øyelokk, unormal øyebevegelse, skade på synsnerven som resulterer i redusert syn, hevelse i synsnervepapillen
- 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 til leversykdom
- Tap av mesteparten av fibrene i synsnerven, uklar hornhinne, ufrivillige øyebevegelser
- Bulløs 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 slimhinne membraner, 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

Reaksjoner har i sjeldne tilfeller forekommet under infusjon med VFEND. (inkludert rødme, feber, svette, økt hjerterytme og kortpustethet). Legen din kan avbryte infusjonen dersom dette skjer.

Siden VFEND 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 VFEND 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, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 VFEND

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Når VFEND er tilberedt, skal det brukes umiddelbart, men kan om nødvendig oppbevares inntil 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i kjøleskap). Tilberedt VFEND må fortynnes med en egnet infusjonsoppløsning før det infunderes. (Se siste del av pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.) 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 VFEND

-Virkestoff er vorikonazol.

-Andre innholdsstoffer er sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium.

Hvert hetteglass inneholder 200 mg vorikonazol, tilsvarende en oppløsning på 10 mg/ml, når tilberedt av sykehusfarmasøyt eller sykepleier som anvist (se informasjonen på slutten av dette pakningsvedlegget).

Hvordan VFEND ser ut og innholdet i pakningen

VFEND finnes i hetteglass til engangsbruk med pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

Tilvirker

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL,

filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон

България

Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH

Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på medisinsk personell og helsepersonell:

Informasjon vedrørende rekonstituering og fortynning

- VFEND pulver til infusjonsvæske, oppløsning må først løses i enten 19 ml vann til injeksjonsvæsker eller 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon for å oppnå et uttrekkbart volum på 20 ml klart konsentrat som inneholder 10 mg/ml vorikonazol.
- Kassér hetteglasset med VFEND dersom vakuemet ikke trekker fortynningsmidlet inn i hetteglasset.
- Det anbefales at en standard 20 ml (ikke-automatisert) sprøyte brukes for å sikre at riktig mengde (19,0 ml) vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon blir dispensert.
- Det aktuelle volum av rekonstituert konsentrat skal så tilsettes til en anbefalt kompatibel infusjonsvæske som angitt nedenfor for å oppnå en endelig VFEND oppløsning som inneholder 0,5 til 5 mg/ml vorikonazol.
- Dette preparatet er kun beregnet til engangsbruk og ev. ubrukt oppløsning skal destrueres. Kun klare løsninger uten partikler skal brukes.
- Preparatet skal ikke administreres som bolusinjeksjon.
- For informasjon om oppbevaring; se avsnitt 5 'Hvordan du oppbevarer VFEND'.

Nødvendig volum av 10 mg/ml VFEND konsentrat

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

VFEND er et enkeltdose ukonservert sterilt lyofilisat. Fra et mikrobiologisk synspunkt må derfor den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstider under bruk og forhold før bruk være brukerens ansvar, og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Kompatible infusjonsvæsker:

Den rekonstituerte løsningen kan fortynnes med:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske
Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske
5 % glukose og 0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske
5 % glukose intravenøs infusjonsvæske
5 % glukose i 20 mEq kaliumklorid intravenøs infusjonsvæske
0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske
5 % glukose og 0,9 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

Det er ukjent hvorvidt VFEND er kompatibel med andre infusjonsvæsker enn de angitt ovenfor (eller angitt under 'Uforlikeligheter').

Uforlikeligheter:

VFEND må ikke infunderes i samme slange eller kanyle samtidig med andre legemiddelinfusjoner, inklusive parenteral ernæring (f.eks. Aminofusin 10 % Plus).

Infusjon av blodprodukter må ikke skje samtidig med VFEND.

Infusjon av total parenteral ernæring kan gis samtidig med VFEND, men ikke i samme slange eller kanyle.

VFEND må ikke fortynnes med 4,2 % natriumbikarbonat infusjonsvæske.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

VFEND 200 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- 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 VFEND er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VFEND
3. Hvordan du bruker VFEND
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VFEND
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VFEND er og hva det brukes mot

VFEND inneholder virkestoffet vorikonazol. VFEND er et legemiddel mot sopp. Det virker ved å drepe eller stoppe veksten av soppene 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).

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

Forebygging av soppinfeksjoner hos benmargstransplanterte høyrisikopasienter.

Dette preparatet skal kun brukes under tilsyn av lege.

2. Hva du må vite før du bruker VFEND

Bruk ikke VFEND:

Dersom du er allergisk overfor virkestoffet vorikonazol eller overfor sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium (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 VFEND:

- Terfenadin (brukes mot allergi)
- Astemizol (brukes mot allergi)
- Cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- Pimozid (brukes til behandling av psykiske sykdommer)
- Kinidin (brukes mot uregelmessig hjerterytme)
- Rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose)
- Efavirenz (brukes til behandling av HIV) i doser på 400 mg eller mer én gang daglig
- 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 (prikkperikum, naturlegemiddel)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker VFEND 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 VFEND. Legen skal også måle leverfunksjonen din under behandling med VFEND ved å ta blodprøver.
- du har en kjent kardiomyopati, uregelmessig hjerterytme, langsom 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 VFEND:

- 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 sjans for utvikling av hudkreft ved langvarig bruk av VFEND.

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

Barn og ungdom

VFEND skal ikke gis til barn under 2 år.

Andre legemidler og VFEND

Rådfør deg alltid 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 VFEND, påvirke effekten av VFEND, eller VFEND kan påvirke effektene av disse legemidlene.

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

- Ritonavir (brukes til behandling av HIV) i doser på 100 mg to ganger daglig

Fortell legen din hvis du tar noen av de følgende legemidlene, da samtidig behandling med VFEND 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 VFEND, 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 VFEND 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)
- Sulfonylureapreparater (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 VFEND 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)
- 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 VFEND)
- Metadon (brukes til behandling av heroinavhengighet)
- Alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat, slik som sufentanil (smertestillende brukt ved kirurgiske inngrep)
- Oksykodon og andre langtidsvirkende opiat 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)

Graviditet og amming

VFEND 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 VFEND.

Rådfør deg 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

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

VFEND inneholder natrium

Hvert hetteglass med VFEND inneholder 217,6 mg natrium. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som går på en saltfattig diett.

3. Hvordan du bruker VFEND

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

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

Legen din kan endre doseringen avhengig av tilstanden din.

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

	Intravenøst
Dosering de første 24 timene (startdose)	6 mg/kg hver 12. time i de første 24 timene
Dosering etter de første 24 timene (vedlikeholdsdose)	4 mg/kg to ganger daglig

Avhengig av hvordan din reaksjon på behandlingen er, kan legen vurdere å redusere dosen til 3 mg/kg to ganger daglig.

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

Bruk hos barn og ungdom

Den anbefalte doseringen til barn og tenåringer er som følger:

	Intravenøst	
	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)	9 mg/kg hver 12. time i de første 24 timene	6 mg/kg hver 12. time i de første 24 timene
Dosering etter de første 24 timene (vedlikeholdsdose)	8 mg/kg to ganger daglig	4 mg/kg to ganger daglig

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

VFEND pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning vil bli tilberedt og fortynnet til riktig konsentrasjon av sykehusfarmasøyt eller sykepleier (Vennligst se siste del av pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

Dette vil bli gitt til deg som en intravenøs infusjon (i en vene) med en maksimal hastighet på

3 mg/kg per time over 1 til 3 timer.

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

Dersom du har glemt å ta VFEND

Ettersom du får dette legemidlet under nøye medisinsk overvåking, er det usannsynlig at en dose blir glemt. Fortell imidlertid legen eller apoteket dersom du tror at en dose har blitt glemt.

Dersom du avbryter behandlingen med VFEND

Behandlingen med VFEND vil pågå så lenge legen din bestemmer, men behandlingsvarigheten med VFEND pulver til infusjonsvæske, oppløsning bør ikke være mer enn 6 måneder.

Pasienter med svekket immunsystem eller de med vanskelige infeksjoner kan trenge langtidsbehandling for å forhindre at infeksjonen kommer tilbake. Det kan bli aktuelt for deg å skifte fra intravenøs infusjon til tabletter når tilstanden din bedres.

Når behandling med VFEND 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 VFEND 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 synsforannelser, nedsatt synsskarphet, lyshet, tap av normalt synsfelt, flekker foran øynene)
- Feber
- Utslett
- Kvalme, oppkast, diarè
- Hodepine
- Hovne (oppsvulmede) armer eller ben
- Magesmerter
- Pustevansker
- Økt nivå av leverenzzymer

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, skjelvinger eller ukontrollerte muskelbevegelser, kribling eller unormal følelse i huden, økning i muskeltonus, søvnighet, svimmelhet
- Blødning i øyet
- Hjerterytme problemer inkludert veldig rask hjerterytme, veldig langsom 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
- Ryggsmerter
- 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
- Dobbeltsyn, alvorlige øyetilstander, inkludert: smerte og betennelse i øye og øyelokk, unormal øyebevegelse, skade på synsnerven som resulterer i redusert syn, hevelse i synsnervepapillen
- 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 til leversykdom
- Tap av mesteparten av fibrene i synsnerven, uklar hornhinne, ufrivillige øyebevegelser
- Bulløs 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 slimhinne membraner, 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

Reaksjoner har i sjeldne tilfeller forekommet under infusjon med VFEND (inkludert rødme, feber, svette, økt hjerterytme og kortpustethet). Legen din kan avbryte infusjonen dersom dette skjer.

Siden VFEND 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 VFEND over lengre perioder.

Solbrenthet eller alvorlig hudreaksjon etter lys- eller soleksponering forekommer 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, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 VFEND

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Når pulveret i hetteglasset er utblandet, skal VFEND brukes umiddelbart, men kan om nødvendig oppbevares i inntil 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i kjøleskap) sammen med infusjonsposen. Tilberedt VFEND-konsentrat må fortynnes ytterligere med natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, som finnes i infusjonsposen, før det infunderes. Posen som inneholder utblandet og fortynnet VFEND bør brukes umiddelbart, men kan om nødvendig oppbevares i inntil totalt 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i kjøleskap) eller i romtemperatur (se siste del av pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

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 VFEND

- Virkestoff er vorikonazol.
- Andre innholdsstoffer er sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium.

Hvert hetteglass inneholder 200 mg vorikonazol, tilsvarende en oppløsning på 10 mg/ml, når tilberedt av sykehusfarmasøyt eller sykepleier som anvist (se informasjonen på slutten av dette pakningsvedlegget).

Hver pose inneholder 50 ml natriumklorid 0,9 % i vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan VFEND ser ut og innholdet i pakningen

VFEND pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning leveres i et administrasjonssett som inneholder:

- VFEND pulver til infusjonsvæske, oppløsning, i et hetteglass av glass til engangsbruk.
- VFEND oppløsningsvæske til infusjonsvæske, oppløsning, i en steril polypropylen infusjonspose til engangsbruk. Infusjonsposen er pakket i en overpose.
- En steril sprøyte til engangsbruk.
- En steril hetteglassadapter til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

Tilvirker

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL,
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på medisinsk personell og helsepersonell:

Nødvendig volum av 10 mg/ml VFEND konsentrat

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

Vorikonazol er et enkeltdose ukonservert sterilt lyofilisat. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør derfor den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart.

Hvis den ikke brukes umiddelbart, vil oppbevaringstider under bruk og forhold for det rekonstituerte hetteglasset før bruk være brukerens ansvar, og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Uforlikeligheter:

VFEND må ikke infunderes i samme slange eller kanyle samtidig med andre legemiddelinfusjoner, inklusive parenteral ernæring (f.eks. Aminofusin 10 % Plus).

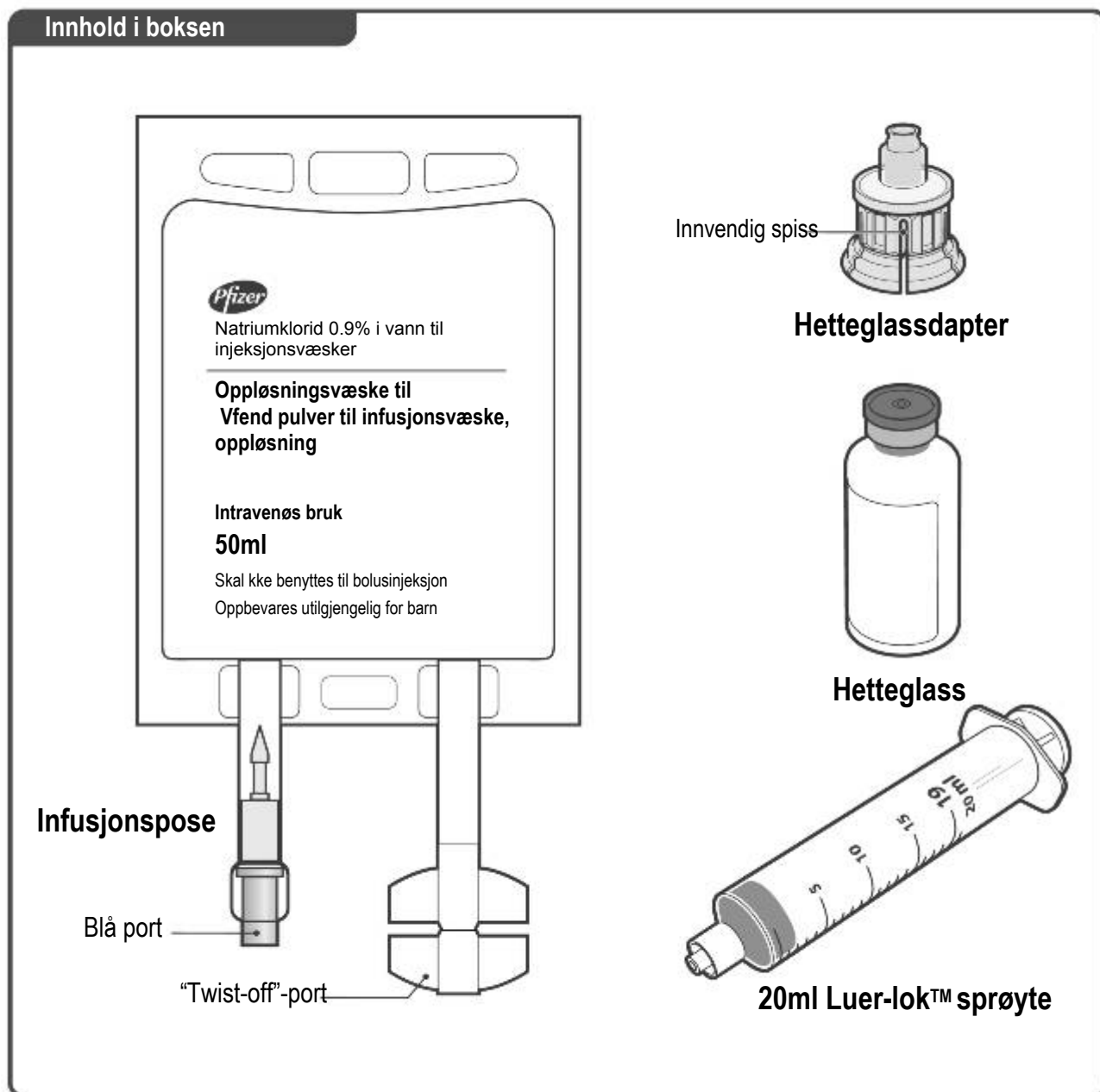
Infusjon av blodprodukter må ikke skje samtidig med VFEND.

Infusjon av total parenteral ernæring kan gis samtidig med VFEND, men ikke i samme slange eller kanyle.

VFEND må ikke fortynnes med 4,2 % natriumbikarbonat infusjonsvæske.

Bruksanvisning
VFEND pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

Innhold i boksen

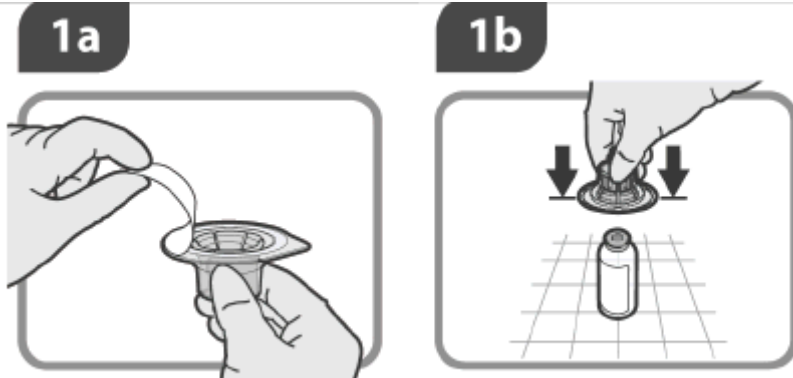


Viktige instruksjoner for sikker og effektiv bruk av infusjonssettet

Aseptiske prosedyrer må følges under forberedelse av settet
Posen må snus opp ned når rekonstituert vorikonazol tilsettes

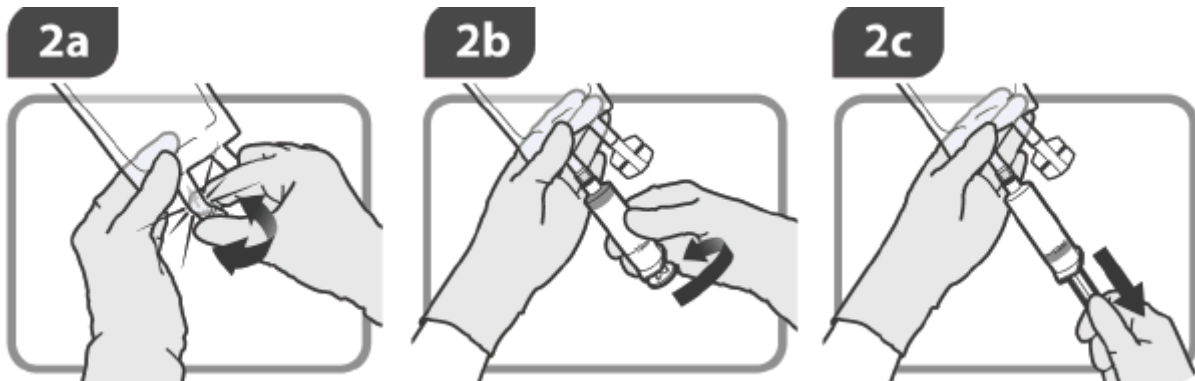
Trinn 1

- 1a** Dra av forseglingen fra hetteglassadapteren. Ikke fjern kappen.
- 1b** Før hetteglasset med pulver rekonstitueres, skal plastikkforseglingen fjernes fra hetteglasset og toppen av hetteglasset tørkes med antiseptisk bomullstørk. Sett hetteglasset på en plan flate. Påse at den indre spissen i hetteglassadapteren er plassert i midten av hetteglassmembranen og trykk adapteren hardt inn i hetteglasset inntil den klikker på plass.



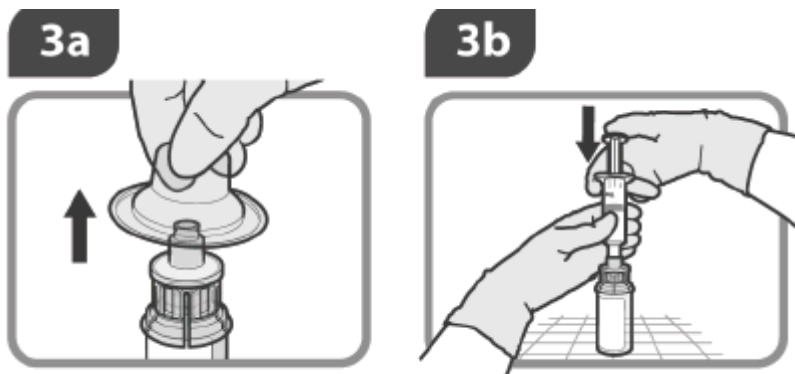
Trinn 2

- 2a** Åpne den blå porten. Bøy den ytre slangen 90° hver vei for å sikre at den er helt åpen.
- 2b** Trykk stempelet på sprøyten helt inn. Trykk og skru sprøyten til den sitter fast på den blå porten.
- 2c** Trekk opp nøyaktig 19 ml oppløsningsvæske og skru sprøyten løs fra porten.



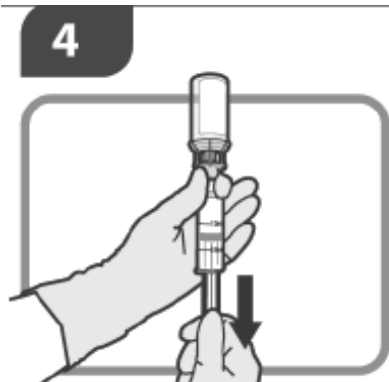
Trinn 3

- 3a** Fjern kappen fra hetteglassadapteren og kast den.
- 3b** Skru sprøyten fast på hetteglassadapteren. La hetteglasset stå med åpningen vendt opp, og tøm innholdet i sprøyten inn i hetteglasset.
- 3c** Rotér hetteglasset forsiktig inntil pulveret er helt oppløst. Sjekk hetteglasset. Hvis du ser noen partikler må du rotére det igjen og sjekke på nytt.



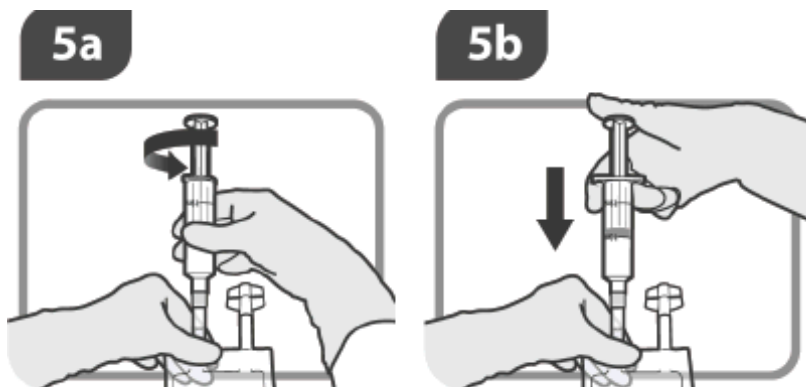
Trinn 4

- 4** Snu hetteglasset forsiktig opp ned. Trekk langsomt opp det nødvendige volum av oppløsningen. Ventileringen kan blokkeres dersom store mengder luft eller legemiddel er injisert når hetteglasset er snudd opp ned. Dersom dette skjer må du snu hetteglasset tilbake (hetteglassets åpning vender opp) og trekke stempelet helt tilbake. Når det er klart, fortsetter man som anvist. Skru av sprøyten og kast hetteglasset og adapteren.



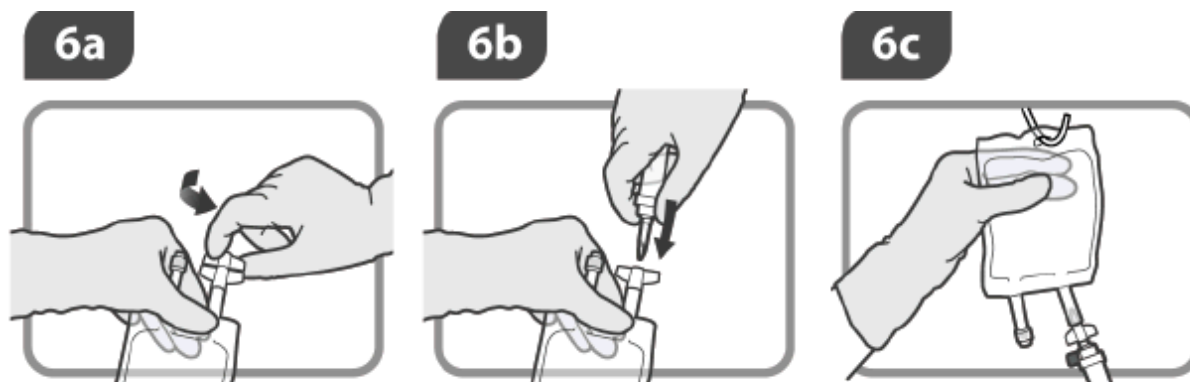
Trinn 5

- 5a Vend infusjonsposen opp ned og skru sprøyten på den blå porten.
- 5b Tøm innholdet i sprøyten inn i posen. Fjern sprøyten. Bland innholdet i infusjonsposen forsiktig. Dersom du ser partikler må infusjonsposen kastes.



Trinn 6

- 6a Snu infusjonsposen opp ned og åpne 'twist off'-porten.
- 6b Kople til infusjonsslangen mens du holder infusjonsposen opp ned.
- 6c Klargjør IV-slangen i henhold til tilvirkerens retningslinjer. Heng opp infusjonsposen.



Trinn 7

- 7a Fest IV-slangen til pasientens injeksjonssted. **Innstill infusjonshastigheten nøyaktig.**
- 7b Når infusjonen til pasienten har startet skal du ikke trykke på posen, da dette kan forstyrre doseringen til pasienten og forårsake luft i IV-slangen.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

VFEND 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon 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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- 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 VFEND er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker VFEND
3. Hvordan du bruker VFEND
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer VFEND
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva VFEND er og hva det brukes mot

VFEND inneholder virkestoffet vorikonazol. VFEND er et legemiddel mot sopp. Det virker ved å drepe eller stoppe veksten av soppene 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).

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

Forebygging av soppinfeksjoner hos benmargstransplanterte høyrisikopasienter.

Dette preparatet skal kun brukes under tilsyn av lege.

2. Hva du må vite før du bruker VFEND

Bruk ikke VFEND:

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 VFEND:

- Terfenadin (brukes mot allergi)
- Astemizol (brukes mot allergi)
- Cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- Pimozid (brukes til behandling av psykiske sykdommer)
- Kinidin (brukes mot uregelmessig hjerterytme)
- Rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose)
- Efavirenz (brukes til behandling av HIV) i doser på 400 mg eller mer én gang daglig
- 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 (prikkperikum, naturlegemiddel)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker VFEND 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 VFEND. Legen skal også måle leverfunksjonen din under behandling med VFEND ved å ta blodprøver.
- du har en kjent kardiomyopati, uregelmessig hjerterytme, langsom 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 VFEND:

- 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 VFEND.

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

Barn og ungdom

VFEND skal ikke gis til barn under 2 år.

Andre legemidler og VFEND

Rådfør deg alltid 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 VFEND, påvirke effekten av VFEND, eller VFEND kan påvirke effektene av disse legemidlene.

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

- Ritonavir (brukes til behandling av HIV) i doser på 100 mg to ganger daglig

Fortell legen din hvis du tar noen av de følgende legemidlene, da samtidig behandling med VFEND 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 VFEND, 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 VFEND 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)
- Sulfonylureapreparater (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 VFEND 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)
- 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 VFEND)
- Metadon (brukes til behandling av heroinavhengighet)
- Alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat, slik som sufentanil (smertestillende brukt ved kirurgiske inngrep)
- Oksykodon og andre langtidsvirkende opiat 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)

Graviditet og amming

VFEND 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 VFEND.

Rådfør deg 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

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

VFEND inneholder sukrose

VFEND mikstur inneholder 0,54 g sukrose per ml. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar VFEND.

3. Hvordan du bruker VFEND

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din 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:

	Mikstur	
	Pasienter 40 kg og mer	Pasienter under 40 kg
Dosering de første 24 timene (startdose)	400 mg (10 ml) hver 12. time i de første 24 timene	200 mg (5 ml) hver 12. time i de første 24 timene
Dosering etter de første 24 timene (vedlikeholdsdose)	200 mg (5 ml) to ganger daglig	100 mg (2,5 ml) 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 mild til moderat cirrhose (leversykdom).

Bruk hos barn og ungdom

Den anbefalte doseringen til barn og tenåringer er som følger:

	Mikstur	
	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.

Ta miksturen minst én time før, eller to timer etter måltid.

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

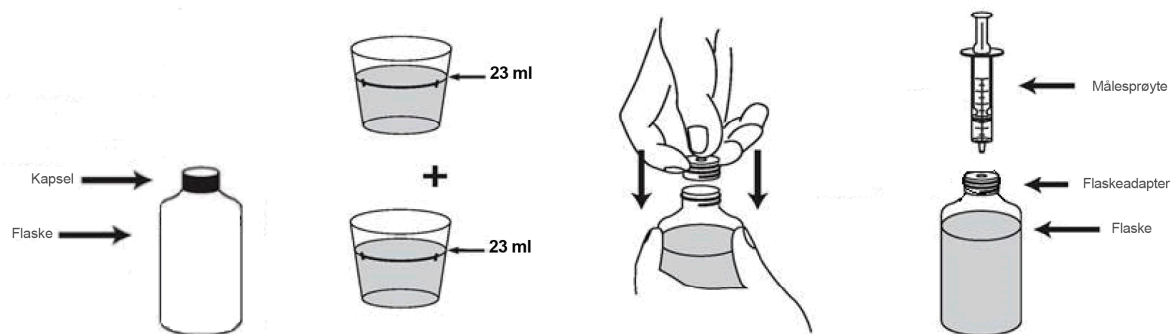
VFEND mikstur skal ikke blandes med andre legemidler. Miksturen bør ikke fortynnes ytterligere med vann eller andre væsker.

Instrukser for tilberedning av mikstur:

Det anbefales at apoteket tilbereder VFEND mikstur før de leverer det til deg.

VFEND mikstur er ferdig tilberedt hvis du får det i flytende form. Hvis det ser ut som et tørt pulver, må du tilberede miksturen ved å følge instruksene nedenfor.

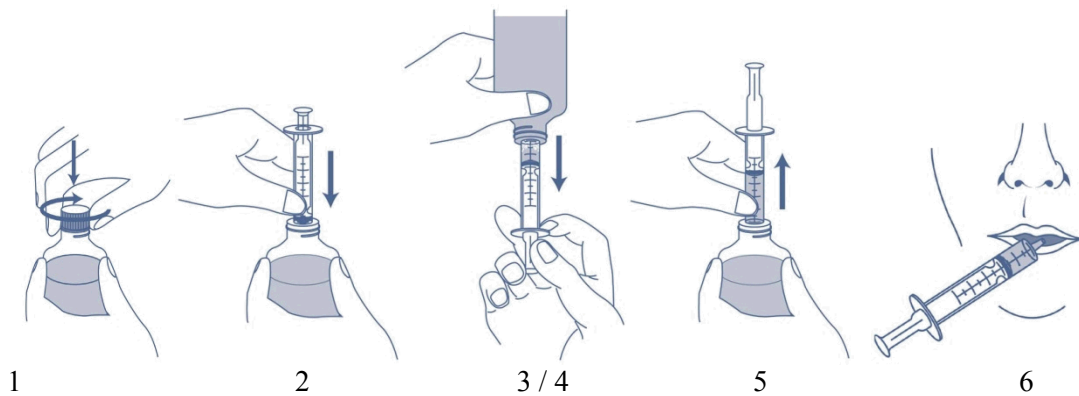
- Bank på flasken for å løsne pulveret.
- Ta av kapselen.
- Tilsett 2 målebeger med vann (totalt 46 ml) til flasken. Målebeger følger med i pakningen. Fyll målebegeret til toppen av den markerte linjen og hell vannet oppi flasken. Du skal alltid tilsette totalt 46 ml vann, uavhengig av dosen du tar.
- Sett på kapselen og rist flasken kraftig i ca 1 minutt. Etter utblanding skal det totale volumet av løsningen være 75 ml.
- Ta av kapselen. Press flaskeadapteren inn på flaskehalsen (som vist i figuren under). Adapteren leveres med flasken slik at du kan fylle målesprøyten med medisin fra flasken. Sett kapselen på flasken igjen.
- Skriv utløpsdato for ferdig tilberedt mikstur på flaskens etikett (holdbarhet for tilberedt mikstur er 14 dager). Eventuell ubrukt mikstur skal kasseres etter denne dato.



Bruksanvisning:

Apoteket kan vise deg hvordan du måler opp medisinen ved bruk av målesprøyten til flerdosebruk som følger med pakningen. Vennligst les instruksene nedenfor før du bruker VFEND mikstur.

- Rist den lukkede flasken med ferdig tilberedt mikstur i ca 10 sekunder før bruk. Ta av kapselen.
- Når flasken står oppreist, på en rett flate, skal du sette spissen på målesprøyten inn i adapteren.
- Snu flasken opp ned mens du holder målesprøyten på plass. Trekk stempelet på sprøyten sakte tilbake til tallet som markerer din dose. For å måle dosen nøyaktig skal øverste kant av den svarte ringen være på linje med doseringsmerket på målesprøyten.
- Hvis det oppstår store bobler skal du sakte presse stempelet tilbake i sprøyten. Dette vil føre medisinen tilbake i flasken. Gjenta pkt. 3.
- Snu flasken tilbake i oppreist stilling mens målesprøyten fortsatt sitter i. Fjern målesprøyten fra flasken.
- Stikk spissen av målesprøyten inn i munnen. Hold spissen på målesprøyten mot innsiden av kinnet. Trykk SAKTE ned stempelet på målesprøyten. Sprut ikke ut medisinen for raskt. Hvis medisinen skal gis til et barn, skal barnet sitte eller holdes oppreist før du gir medisinen.
- Sett kapselen tilbake på flasken, med adapteren fortsatt på plass. Vask målesprøyten som angitt nedenfor.



Vask og oppbevaring av målesprøyten:

1. Sprøyten skal vaskes etter hver dose. Trekk stempelet ut av sprøyten og vask begge delene i varmt såpevann. Skyll med vann.
2. Tørk de to delene. Sett stempelet tilbake i sprøyten. Oppbevar den på et rent og sikkert sted sammen med medisinen.

Dersom du tar for mye av VFEND

Dersom du tar mer mikstur enn foreskrevet (eller hvis noen annen tar din mikstur) må du kontakte lege eller sykehus med en gang. Ta flasken med VFEND mikstur med deg. Du kan oppleve unormal følsomhet for lys dersom du tar mer VFEND enn du skal.

Dersom du har glemt å ta VFEND

Det er viktig å ta VFEND mikstur regelmessig til samme tid hver dag. Hvis du glemmer å ta en dose, ta neste dose som planlagt. Ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandlingen med VFEND

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 VFEND på riktig måte som beskrevet ovenfor, hvis ikke legen ber deg avslutte behandlingen.

Fortsett å ta VFEND 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 VFEND 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 VFEND 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 synsforenelser, 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, skjelvinger eller ukontrollerte muskelbevegelser, kribling eller unormal følelse i huden, økning i muskeltonus, søvnighet, svimmelhet
- Blødning i øyet
- Hjerterytmeproblemer inkludert veldig rask hjerterytme, veldig langsom 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
- Ryggsmerter
- 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
- Dobbeltsyn, alvorlige øyetilstander, inkludert: smerte og betennelse i øye og øyelokk, unormal øyebevegelse, skade på synsnerven som resulterer i redusert syn, hevelse i synsnervepapillen
- 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 til leversykdom
- Tap av mesteparten av fibrene synsnerven, uklar hornhinne, ufrivillige øyebevegelser
- Bulløs 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 slimhinne-membraner, 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 hudlesjoner som kan være et symptom på en autoimmun sykdom kalt kutan lupus erythematosus

Siden VFEND 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 VFEND 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, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 VFEND

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Pulver til mikstur: Oppbevares ved 2 °C - 8 °C (i kjøleskap) før tilberedning.

Ferdig tilberedt mikstur:

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevares i originalbeholder.

Hold beholderen tett lukket.

Eventuelle rester av mikstur skal kasseres 14 dager etter tilberedning.

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 VFEND

- Virkestoff er vorikonazol. Hver flaske inneholder 45 g pulver som gir 70 ml mikstur etter tilberedning med vann som anbefalt. 1 ml ferdig tilberedt mikstur inneholder 40 mg vorikonazol (se pkt. 3 'Hvordan du bruker VFEND').
- Andre innholdsstoffer er: Sukrose, kolloidal silika, titandioksid, xantangummi, natriumsitrat, natriumbenzoat, sitronsyre, naturlig appelsinsmak.

Hvordan VFEND ser ut og innholdet i pakningen

VFEND leveres som et hvitt til gråhvitt pulver til mikstur som etter tilberedning med vann gir en hvit til gråhvit mikstur med appelsinsmak.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

Tilvirker

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL,

filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharm hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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