

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter  
Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 50 mg voriconazol.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 63 mg lactose (som monohydrat).

### Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 200 mg voriconazol.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 251 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

### Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til offwhite, runde, filmovertrukne tabletter, ca. 7,0 mm i diameter, præget med 'V50' på den ene side og jævne på den anden side.

### Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til offwhite, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 15,6 mm lange og 7,8 mm brede, præget med 'V200' på den ene side og jævne på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 **Terapeutiske indikationer**

Voriconazole Accord er et bredspektret triazol-antimykotikum, som er indiceret til følgende hos voksne samt børn over 2 år:

Behandling af invasiv aspergillose.

Behandling af candidæmi hos non-neutropene patienter.

Behandling af fluconazol-resistente alvorlige invasive *Candida*-infektioner (herunder *C. krusei*).

Behandling af alvorlige svampeinfektioner forårsaget af *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

Voriconazole Accord bør fortrinsvis gives til patienter med fremadskridende, muligt livstruende infektioner.

Profylakse mod invasive svampeinfektioner hos højrisikopatienter, der har fået allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

### 4.2 **Dosering og administration**

### Dosering

Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi, hypomagnesæmi og hypokalcæmi bør monitoreres og om nødvendigt korrigeres, før voriconazolbehandling initieres samt under behandlingen (se pkt. 4.4).

Voriconazol findes også som pulver til infusionsvæske; opløsning, pulver og solvens til infusionsvæske; opløsning, og som pulver til oral suspension, dog ikke under dette handelsnavn.

### Behandling

#### *Voksne*

Behandling skal initieres med den specifikke startdosis enten som intravenøs eller oral voriconazol for at opnå plasmakoncentrationer tæt på steady state på Dag 1. På grund af den høje orale biotilgængelighed (96 %; se pkt. 5.2) kan man skifte mellem intravenøs og oral administration, når det er klinisk indiceret.

Detaljeret information om dosisbefalinger ses i følgende skema:

	Intravenøst	Oralt	
		Patienter på 40 kg og derover*	Patienter under 40 kg*
<b>Initialdosis (i de første 24 timer)</b>	6 mg/kg hver 12. time	400 mg hver 12. time	200 mg hver 12. time
<b>Vedligeholdelsesdosis (efter de første 24 timer)</b>	4 mg/kg 2 gange dagligt	200 mg 2 gange dagligt	100 mg 2 gange dagligt

\* Dette gælder også patienter på 15 år og ældre.

### Behandlingsvarighed

Behandlingen bør være så kortvarig som muligt afhængigt af patientens kliniske og mykologiske respons. Langtidsbehandling for voriconazol i mere end 180 dage (6 måneder) kræver nøje vurdering af benefit/risk-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1).

### *Dosisjustering (voksne)*

Hvis patientens respons på behandlingen er utilstrækkeligt, kan vedligeholdelsesdosis øges til 300 mg 2 gange dagligt ved oral administration. Hos patienter med en legemsvægt under 40 kg kan den orale dosis øges til 150 mg 2 gange dagligt.

Hvis patienten ikke kan tåle behandling med den højere dosis, reduceres den orale dosis med 50 mg ad gangen til en vedligeholdelsesdosis på 200 mg 2 gange dagligt (eller 100 mg 2 gange dagligt hos patienter med en legemsvægt under 40 kg).

Se nedenfor for profylaktisk anvendelse.

### *Børn (2 til <12 år) og unge med lav legemsvægt (12-14 år <50 kg)*

Til unge bør voriconazol doseres som til børn, da disse unge i højere grad metaboliserer voriconazol som børn end som voksne.

Den anbefalede dosering er følgende:

	Intravenøst	Oralt
<b>Initialdosis (første 24 timer)</b>	9 mg/kg hver 12. time	Anbefales ikke
<b>Vedligeholdelsesdosis (efter de første 24 timer)</b>	8 mg/kg 2 gange dagligt	9 mg/kg 2 gange dagligt (maksimalt 350 mg 2 gange dagligt).

NB: Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse hos 112 immunkompromitterede pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år og 26 immunkompromitterede patienter i aldersgruppen 2 til <17 år.

Det anbefales, at behandling initieres med intravenøs behandling, og at oral behandling først overvejes efter signifikant klinisk bedring. Det bør bemærkes, at en dosis på 8 mg/kg intravenøst giver en voriconazoleksponering, der er ca. 2 gange højere end den, der ses ved 9 mg/kg oralt.

De anbefalede orale doseringer til børn er baseret på studier, hvor voriconazol blev givet som pulver til oral suspension. Bioækvivalens mellem pulver til oral suspension og tabletter er ikke undersøgt i en pædiatrisk population. Tages den formodede, begrænsede gastrotestinale transitid hos pædiatriske patienter i betragtning, kan tablettens absorption være forskellig hos børn sammenlignet med voksne. Derfor anbefales det at bruge den orale suspension til børn i alderen 2 til <12 år.

*Øvrige unge (12-14 år og  $\geq$  50 kg; 15-17 år uanset legemsvægt)*

Voriconazol doseres som til voksne.

*Dosisjustering (børn (2- <12 år) og unge med lav legemsvægt (12-14 år og <50 kg))*

Ved utilstrækkeligt behandlingsrespons kan dosis øges i trin på 1 mg/kg (eller 50 mg/trin, hvis den maksimale orale dosis på 350 mg blev anvendt initialt). Hvis patienten ikke tåler behandlingen, kan dosis reduceres i trin på 1 mg/kg (eller 50 mg/trin, hvis den maksimale orale dosis på 350 mg blev anvendt initialt).

Anvendelse hos pædiatriske patienter i alderen 2-<12 år med lever- eller nyreinsufficiens er ikke undersøgt (se pkt. 4.8 og 5.2).

#### Profylakse hos voksne og børn

Profylakse bør påbegyndes på transplantationsdagen og kan administreres i op til 100 dage. Profylakse bør være så kortvarig som muligt afhængigt af risikoen for udvikling af invasiv svampeinfektion (IFI) som defineret ved neutropeni eller immunsuppression. Behandling må kun fortsættes i op til 180 dage efter transplantationen i tilfælde af vedvarende immunsuppression eller *graft-versus-host* sygdom (GvHD) (se pkt. 5.1).

#### *Dosering*

Den anbefalede dosering til profylakse er den samme som til behandling i de respektive aldersgrupper. Se doseringsskemaerne ovenfor.

#### *Profylaksevarighed*

Voriconazols sikkerhed og virkning ved anvendelse i mere end 180 dage er ikke undersøgt tilstrækkeligt i kliniske forsøg.

Profylaktisk anvendelse af voriconazol i mere end 180 dage (6 måneder) kræver nøje vurdering af benefit/risk-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Følgende instruktioner angår både behandling og profylakse

##### *Dosisjustering*

Dosisjustering anbefales ikke ved profylaktisk brug i tilfælde af manglende virkning eller behandlingsrelaterede bivirkninger. I tilfælde af behandlingsrelaterede bivirkninger skal seponering af voriconazol og anvendelse af alternative antimykotika overvejes (se pkt. 4.4 og 4.8).

##### Dosisjusteringer i tilfælde af samtidig administration

Phenytoin kan administreres sammenmed voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges fra 200 mg til 400 mg oralt 2 gange dagligt. Hos patienter med legemsvægt <40 kg øges vedligeholdelsesdosis fra 100 mg til 200 mg oralt 2 gange dagligt, se pkt. 4.4 og 4.5.

Kombination af voriconazol og rifabutin skal om muligt undgås. Hvis kombinationen er strengt nødvendig, kan vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges fra 200 mg til 350 mg oralt 2 gange dagligt. Hos patienter med legemsvægt <40 kg kan vedligeholdelsesdosis øges fra 100 mg til 200 mg oralt 2 gange dagligt, se pkt. 4.4 og 4.5.

Efavirenz kan administreres sammen med voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og efavirenz-dosis reduceres med 50 %, dvs. til 300 mg 1 gang dagligt. Når behandlingen med voriconazol stoppes, skal den initiale dosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken af oralt indgivet voriconazol er ikke påvirket af nedsat nyrefunktion. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig for oral dosering hos patienter med mild til svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Voriconazol hæmodialyseres med en clearance på 121 ml/min. En hæmodialysesession på 4 timer fjerner ikke en tilstrækkelig mængde voriconazol til at berettige en dosisjustering.

#### *Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med mild til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B), der får voriconazol, anbefales standard initialdosis, mens vedligeholdelsesdosis halveres (se pkt. 5.2).

Voriconazol er ikke undersøgt hos patienter med svær kronisk levercirrose (Child-Pugh klasse C).

Der findes begrænsede data om sikkerheden af voriconazol til patienter med unormale leverfunktionsværdier (aspartat-aminotransferase (ASAT), alanin-aminotransferase (ALAT), alkalisk fosfatase (AP) eller total-bilirubin > 5 gange den øvre normalgrænse).

Voriconazol har været forbundet med forhøjede levertal og kliniske tegn på leverskade, såsom gulsot og må kun anvendes til patienter med svær leverinsufficiens, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko. Patienter med svær leverinsufficiens skal omhyggeligt monitoreres for lægemiddeltoksicitet (se pkt. 4.8).

#### Pædiatrisk population

Voriconazole Accord's sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Administration

Voriconazole Accord filmovertrukne tabletter skal tages mindst 1 time før eller 1 time efter et måltid.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af CYP3A4-substraterne terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin eller ivabradin, da øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler kan medføre forlænget QTc og i sjældne tilfælde *torsades de pointes* (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og perikon, da disse lægemidler sandsynligvis reducerer plasmakoncentrationer af voriconazol signifikant (se pkt. 4.5).

Administration af standarddoser af voriconazol sammen med efavirenz-doser på 400 mg 1 gang daglig eller derover er kontraindiceret, da efavirenz ved disse doser reducerer plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant hos raske forsøgspersoner. Voriconazol øger også plasmakoncentrationen af efavirenz signifikant (se pkt. 4.5, for lavere doser se pkt. 4.4).

Samtidig administration af højdosis ritonavir (400 mg og derover 2 gange dagligt), da ritonavir ved denne dosis reducerer plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.5, for lavere doser se pkt. 4.4).

Samtidig administration af sekalealkaloider (ergotamin, dihydroergotamin), som er CYP3A4-substrater, da øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler kan medføre ergotisme (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af sirolimus, da voriconazol sandsynligvis vil øge plasmakoncentrationer af sirolimus signifikant (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af voriconazol og naloxegol, et CYP3A4-substrat, eftersom øgede plasmakoncentrationer af naloxegol kan medføre opioidabstinenser (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af voriconazol og tolvaptan, eftersom stærke CYP3A4-hæmmere, som f.eks. voriconazol, øger plasmakoncentrationen af tolvaptan signifikant (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af voriconazol og lurasidon, eftersom signifikante stigninger i eksponeringen for lurasidon potentielt kan medføre alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af venetoclax ved initiering og under dosistitreringsfasen med ventoclox, da voriconazol sandsynligvis vil øge plasmakoncentrationen af venetoclax signifikant og øge risikoen for tumorlysesyndrom (se pkt. 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Overfølsomhed

Forsigtighed tilrådes, når Voriconazole Accord gives til patienter, der er overfølsomme over for andre azoler (se også pkt. 4.8).

##### Kardiovaskulære forsigtighedsregler

Voriconazol har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Hos patienter med risikofaktorer, som f.eks. kardiotoxisk kemoterapi i anamnesen, kardiomyopati, hypokaliæmi og samtidig administration af lægemidler, der kan have været medvirkende årsag, er der set sjældne tilfælde af *torsades de pointes*, hvis de er i behandling med voriconazol. Voriconazol bør indgives med forsigtighed hos patienter med potentiel proarytmiske tilstande, såsom:

- Kongenital eller erhvervet QTc-forlængelse.
- Kardiomyopati, især hvis hjerteinsufficiens er tilstede.
- Sinusbradykardi.
- Eksisterende symptomatiske arytmier.
- Samtidig administration af lægemiddel, der er kendt for at forlænge QTc-intervallet. Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi, hypomagnesæmi og hypokalcæmi bør monitoreres og om nødvendigt korrigeres, før voriconazolbehandling initieres og under behandlingen (se pkt. 4.2). Der er udført et klinisk studie hos raske frivillige forsøgspersoner, hvor effekten af voriconazolbehandling med enkelt-doser op til 4 gange den sædvanlige daglige dosis blev undersøgt på QTc-intervallet. Ingen forsøgspersoner oplevede, at intervallet oversteg den potentielle kliniske relevante grænse på 500 msek. (se pkt. 5.1).

##### Levertoksicitet

Der har i kliniske studier været tilfælde af alvorlige hepatiske reaktioner under behandling med voriconazol (herunder klinisk hepatitis, cholestasis og fulminant leversvigt, som førte til dødsfald). Hepatiske reaktioner opstod primært hos patienter med andre alvorlige tilgrundliggende sygdomme (først og fremmest malign hæmatologisk sygdom). Forbigående hepatiske reaktioner, herunder hepatitis og gulsot, er set blandt patienter uden andre erkendte risikofaktorer. Leverinsufficiens har som regel været reversibel ved seponering af behandling (se pkt. 4.8).

### Monitorering af leverfunktionen

Patienter, der behandles med voriconazol, skal monitoreres nøje for levertoksicitet. Den kliniske overvågning bør omfatte laboratorie vurdering af leverfunktionen (specifikt ASAT og ALAT) ved initiering af voriconazol-behandling og mindst én gang om ugen i den første behandlingsmåned. Behandlingsvarigheden bør være så kortvarig som muligt, men hvis behandlingen fortsættes på grundlag af en risk-benefit-vurdering (se pkt. 4.2), kan monitoreringsfrekvensen reduceres til én gang om måneden, hvis der ikke er ændringer i leverfunktionsværdierne.

Hvis leverfunktionsværdierne forhøjes mærkbart, bør voriconazol seponeres, medmindre fortsat anvendelse kan forsvares på grundlag af en medicinsk vurdering af risk-benefit-forholdet for patienten.

Leverfunktionen bør monitoreres hos både børn og voksne.

### Alvorlige dermatologiske bivirkninger

- *Fototoksicitet*

Derudover har Voriconazole Accord været forbundet med fototoksicitet, herunder reaktioner som efelider, lentigo, aktinisk keratose og pseudoporfyri. Det anbefales, at alle patienter, herunder også børn, undgår udsættelse for sollys under Voriconazole Accord-behandling. Beskyttelse i form af tøj og solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF) bør anvendes.

- *Planocellulært karcinom i huden (SCC)*

Planocellulært karcinom i huden (herunder kutant SCC *in situ* eller morbus Bowen) er rapporteret hos patienter, hvoraf nogle tidligere har rapporteret fototoksiske reaktioner. Hvis der opstår fototoksiske reaktioner, bør der søges multidisciplinær rådgivning, og patienten bør henvises til dermatolog. Seponering af Voriconazole Accord og anvendelse af alternative antimykotika bør overvejes. Hvis behandling med Voriconazole Accord fortsættes på trods af forekomsten af fototoksicitetsrelaterede læsioner, bør der udføres systematisk og regelmæssig dermatologisk evaluering med henblik på tidlig påvisning og behandling af præmaligne læsioner. Voriconazole Accord bør seponeres, hvis der påvises præmaligne hudlæsioner eller planocellulært karcinom (se afsnittet ”Langtidsbehandling” nedenfor).

- *Svære kutane bivirkninger*

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, ved brug af voriconazol. Hvis patienter udvikler udslæt, bør de monitoreres nøje, og Voriconazole Accord afbrydes, hvis læsionen progredierer.

### Bivirkninger i binyrerne

Reversible tilfælde af binyreinsufficiens er rapporteret hos patienter, der får azoler, herunder voriconazol. Binyreinsufficiens er rapporteret hos patienter, der fik azoler med eller uden samtidige kortikosteroider. Hos patienter, der får azoler uden kortikosteroider, er binyreinsufficiens relateret til azolers direkte hæmning af steroidgenesen. Hos patienter, der tager kortikosteroider, kan voriconazolforbundet CYP3A4-hæmning af kortikosteroidmetabolismen medføre for høje kortikosteroidniveauer og binyresuppression (se pkt. 4.5). Der er også rapporteret om Cushings syndrom med og uden efterfølgende binyreinsufficiens hos patienter, der fik voriconazol samtidigt med kortikosteroider.

Patienter, der er i langtidsbehandling med voriconazol og kortikosteroider (inklusive inhalerede kortikosteroider, f.eks. budesonid og intranasale kortikosteroider), skal omhyggeligt monitoreres for binyrebarkdysfunktion, både under behandlingen, og når voriconazol seponeres (se pkt. 4.5). Patienterne bør instrueres i, at de skal søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de udvikler tegn og symptomer på Cushings syndrom eller binyreinsufficiens.

### Langtidsbehandling

Langtidseksponering (behandling eller profylakse) i mere end 180 dage (6 måneder) kræver nøje vurdering af benefit/risk-forholdet, og lægen bør derfor overveje at begrænse eksponeringen for Voriconazole Accord (se pkt. 4.2 og 5.1).

Planocellulært karcinom i huden (SCC) (herunder kutant SCC *in situ* eller morbus Bowen) er blevet rapporteret i forbindelse med langtidbehandling med Voriconazole Accord.

Non-infektøs periostitis med forhøjede fluorid- og alkalisk fosfataseniveauer er set hos transplanterede patienter. Hvis en patient oplever knoglesmerter, og radiologiske undersøgelser peger på periostitis, bør der søges multidisciplinær rådgivning og seponering af Voriconazole Accord bør overvejes.

#### Synsrelaterede bivirkninger

Der er rapporteret om langvarige synsrelaterede bivirkninger, herunder sløret syn, betændelse i synsnerven og papilødem (se pkt. 4.8).

#### Nyrerelaterede bivirkninger

Der er observeret akut nyresvigt hos svært syge patienter i behandling med voriconazol. Patienter, der behandles med voriconazol, vil ofte samtidig være i behandling med nefrotoksiske lægemidler og vil have samtidige tilstande, der kan medføre nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.8).

#### Monitorering af nyrefunktionen

Patienter bør monitoreres med henblik på udvikling af abnorm nyrefunktion. Dette bør omfatte laboratorievurderinger, især serumkreatinin.

#### Monitorering af pancreasfunktionen

Patienter, især børn med risikofaktorer for akut pancreatitis (f.eks. nylig kemoterapi, hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)) bør monitoreres tæt under behandling med Voriconazole Accord. Kontrol af serumamylase eller -lipase bør overvejes under disse forhold.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhed og effekt hos børn under 2 år er ikke fastlagt (se pkt. 4.8 og 5.1). Voriconazol er indiceret til pædiatriske patienter på 2 år eller ældre. Hos den pædiatriske population ses en højere hyppighed af leverenzymstigninger (se pkt. 4.8). Leverfunktionen bør monitoreres hos både børn og voksne. Hos pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år, med malabsorption og meget lav legemsvægt, for deres alder, kan oral biotilgængelighed være begrænset. I dette tilfælde anbefales intravenøs administration af voriconazol.

#### • Alvorlige dermatologiske bivirkninger (herunder CSS)

Hyppigheden af fototoksiske reaktioner er højere hos den pædiatriske population. Da der er rapporteret en udvikling i retning af planocellulært karcinom (SCC), kan strenge beskyttelsesforanstaltninger mod lys være påkrævet for denne patientpopulation. Børn, der oplever fotoældningsskader som lentiginos eller efelider, anbefales at undgå solen, ligesom dermatologisk opfølgning anbefales, også efter behandlingen er seponeret.

#### Profylakse

I tilfælde af behandlingsrelaterede bivirkninger (hepatotoksicitet, alvorlige hudreaktioner, herunder fototoksicitet og planocellulært karcinom, alvorlige eller langvarige synsforstyrrelser og periostitis) skal seponering af voriconazol og anvendelse af alternative antimykotika overvejes.

#### Phenytoin (CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor)

Omhyggelig monitorering af phenytoinniveauer anbefales ved samtidig administration af voriconazol. Samtidig behandling med voriconazol og phenytoin bør undgås, medmindre fordelene opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

#### Efavirenz (CYP450-induktor; CYP3A4-hæmmer og -substrat)



Når voriconazol anvendes samtidigt med efavirenz, bør dosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og efavirenz-dosis bør nedsættes til 300 mg hvert 24. time (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Glasdegib (CYP3A4-substrat)

Samtidig administration af voriconazol forventes at medføre en øget plasmakoncentration af glasdegib og en forhøjet risiko for QTc-forlængelse (se pkt. 4.5). Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes hyppig EKG-monitorering.

#### Tyrosinkinasehæmmere (CYP3A4-substrat)

Samtidig administration af voriconazol og tyrosinkinasehæmmere, der metaboliseres af CYP3A4, forventes at medføre en øget plasmakoncentration af tyrosinkinasehæmmer og en forhøjet risiko for bivirkninger. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes dosisreduktion af tyrosinkinasehæmmeren samt tæt klinisk monitorering (se pkt 4.5).

#### Rifabutin (potent CYP450-induktor)

Omhyggelig monitorering af fuldt blodbillede og bivirkninger til rifabutin (f.eks. regnbuehindebetændelse) anbefales, når rifabutin administreres samtidigt med voriconazol. Samtidig behandling med voriconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelene opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

#### Ritonavir (potent CYP450-induktor; CYP3A4-hæmmer og -substrat)

Samtidig administration af voriconazol og lavdosis ritonavir (100 mg 2 gange dagligt) bør undgås, medmindre en vurdering af benefit/risk forholdet for patienten retfærdiggør brugen af voriconazol (se pkt. 4.3 og 4.5).

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

Samtidig administration af voriconazol og everolimus anbefales ikke, fordi voriconazol antages at øge koncentrationen af everolimus signifikant. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give doseringsanbefalinger i denne situation (se pkt. 4.5).

#### Methadon (CYP3A4-substrat)

Hyppig monitorering af bivirkninger og toksicitet i forbindelse med methadon, herunder QTc-forlængelse, anbefales ved samtidig administration af voriconazol, da methadonniveauer stiger efter samtidig administration af voriconazol. Dosisreduktion af methadon kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

#### Korttidsvirkende opiatier (CYP3A4-substrat)

Dosisreduktion af alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiatier, der har samme struktur som alfentanil, og som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. sufentanil) bør overvejes ved samtidig administration af voriconazol (se pkt. 4.5). Når alfentanil administreres samtidigt med voriconazol forlænges alfentanils halveringstid 4 gange, og i et uafhængigt, publiceret studie resulterede samtidig behandling med voriconazol og fentanyl i en forhøjelse af gennemsnitligt AUC 0-∞ for fentanyl. Hyppig monitorering for opiat-relaterede bivirkninger (herunder længere monitorering af respirationen) kan derfor være nødvendig.

#### Langtidsvirkende opiatier (CYP3A4-substrat)

Dosisreduktion af oxycodon og andre langtidsvirkende opiatier, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. hydrocodon) bør overvejes ved samtidig administration af voriconazol. Hyppig monitorering for opiat-relaterede bivirkninger kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

#### Fluconazol (CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmer)

Samtidig administration af oral voriconazol og oral fluconazol hos frivillige, raske forsøgspersoner resulterede i en signifikant stigning i  $C_{max}$  og  $AUC_{\tau}$  for voriconazol. Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, der vil eliminere denne virkning, er ikke fastlagt. Monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger anbefales, hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol (se pkt. 4.5).

## Hjælpestoffer

### Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose, og bør ikke gives til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption.

### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet. Patienter på en diæt med lavt natriumindhold skal informeres om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Voriconazol metaboliseres af og hæmmer aktiviteten af cytochrom P450-isoenzymene CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4. Hæmmere eller induktorer af disse isoenzymer kan give henholdsvis en stigning eller et fald i voriconazol-plasmakoncentrationerne og der er potentiale for, at voriconazol øger plasmaniveauerne for stoffer, der metaboliseres af disse CYP450-isoenzymene, især for stoffer, der metaboliseres af CYP3A4, da voriconazol er en kraftig CYP3A4-hæmmer, selv om stigningen i AUC er substratafhængig (se tabel nedenfor).

Medmindre andet er specificeret, er lægemiddelinteraktionsstudierne udført hos raske voksne mandlige forsøgspersoner ved anvendelse af oral voriconazol på 200 mg 2 gange dagligt indtil steady state. Disse resultater er relevante for andre populationer og administrationsveje.

Voriconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidig tager lægemidler, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet. Hvis der også er en mulighed for, at voriconazol øger plasmaniveauerne af substanser, der metaboliseres af CYP3A4-isoenzymene (visse antihistaminer, quinidin, cisaprid, pimozid og ivabradin), er samtidig administration kontraindiceret (se neden for og pkt. 4.3).

### Interaktionsskema

Interaktionerne mellem voriconazol og andre lægemidler er anført i følgende skema (1 gang daglig som "QD", 2 gange daglig som "BID", 3 gange daglig som "TID" og ikke fastlagt som "ND"). Pilens retning for hver farmakokinetisk parameter er baseret på 90% konfidensinterval af det geometriske gennemsnitlige ratio, indenfor ( $\leftrightarrow$ ), under ( $\downarrow$ ) eller over ( $\uparrow$ ) grænserne 80-125%. En asterisk (\*) indikerer en to-vejs interaktion. AUC<sub>τ</sub>, AUC<sub>t</sub> og AUC<sub>0-∞</sub> angiver de respektive arealer under plasmakoncentrationstidskurven inden for et dosisinterval, til den sidst kvantificerbare måling samt fra tiden 0 til uendelig.

Interaktionerne i skemaet er listet i følgende orden: kontraindikationer, interaktioner der kræver justering af dosis og omhyggelig klinisk og/eller biologisk monitorering og sluttelig interaktioner, der ikke har farmakologisk relevans, men kan være af klinisk interesse.

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin, terfenadin og ivabradin [CYP3A4 substrater]	Selvom det ikke er undersøgt kan forøgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler føre til QTc forlængelse og i sjældne tilfælde <i>torsades de pointes</i> .	<b>Kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3)
Carbamazepin og langtidsvirkende benzodiazepiner (f.eks. phenobarbital, mephobarbital) [potente CYP450 induktorer]	Selvom det ikke er undersøgt er det sandsynligt, at carbamazepin og langtidsvirkende benzodiazepiner kan	<b>Kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3)

	nedsætte plasmakoncentrationer af voriconazol signifikant.	
Efavirenz (en non-nukleosid reverse transcriptase-hæmmer) [CYP-induktor; CYP3A4-hæmmer og -substrat]  Efavirenz 400 mg QD, administreret sammen med voriconazol 200 mg BID*  Efavirenz 300 mg QD, administreret sammen med voriconazol 400 mg BID*	Efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 61% Voriconazol AUCτ ↓ 77%  Sammenlignet med efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C <sub>max</sub> ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17%  Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 23% Voriconazol AUCτ ↓ 7%	Brug af standarddoser af voriconazol med efavirenz-doser på 400 mg QD eller derover er <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).  Voriconazol kan administreres sammen med efavirenz hvis voriconazol vedligeholdelsesdosis øges til 400 mg BID og efavirenz dosis reduceres til 300 mg QD. Når voriconazol-behandling standses bør initialdosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.2).
Sekalealkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin) [CYP3A4 substrater]	Selvom det ikke er undersøgt er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af sekalealkaloider og medfører ergotisme.	<b>Kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3)
Lurasidon [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af lurasidon signifikant.	<b>Kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3)
Naloxegol [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af naloxegol signifikant.	<b>Kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3)
Rifabutin [potent CYP450 induktor]  300 mg QD  300 mg QD (administreret samtidig med voriconazol 350 mg BID)*  300 mg QD (administreret samtidig med voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 69% Voriconazol AUCτ ↓ 78%  Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 4% Voriconazol AUCτ ↓ 32%  Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 195% Rifabutin AUCτ ↑ 331%  Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID,	Samtidig administration af voriconazol og rifabutin skal undgås, medmindre fordelen ved behandling udvejer risikoen. Vedligeholdelsesdosis af voriconazol kan øges til 5 mg/kg i.v. BID eller fra 200 mg til 350 mg oralt BID (100 mg til 200 mg oralt BID hos patienter der vejer mindre end 40 kg) (se pkt. 4.2). Omhyggelig monitorering af alle blodværdier og bivirkninger over for rifabutin (f.eks. regnbuehindebetændelse) anbefales, når rifabutin

	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 104% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 87%	administeres sammen med voriconazol.
Rifampicin (600 mg QD) <i>[potent CYP450 induktor]</i>	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 93% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 96%	<b>Kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3)
Ritonavir (proteasehæmmer) <i>[potent CYP450 induktor; CYP3A4-hæmmer og substrat]</i>		
Høj-dosis (400 mg BID)	Ritonavir $C_{max}$ og $AUC_{\tau}$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↓ 66% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 82%	Samtidig administration af voriconazol og høj-dosis ritonavir (400 mg og derover BID) er <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).
Lav-dosis (100 mg BID)*	Ritonavir $C_{max}$ ↓ 25% Ritonavir $AUC_{\tau}$ ↓ 13% Voriconazol $C_{max}$ ↓ 24% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 39%	Samtidig administration af voriconazol og lav-dosis ritonavir (100 mg BID) bør undgås, medmindre en evaluering af fordele og ulemper for patienten vil retfærdiggøre anvendelse af voriconazol.
Perikon <i>[CYP450 induktor; P-gp induktor]</i>		
300 mg TID (samtidig administration med voriconazol 400 mg enkeltdosis)	I et uafhængigt publiceret studie, Voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	<b>Kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3)
Tolvaptan <i>[CYP3A-substrat]</i>	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af tolvaptan signifikant.	<b>Kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3)
Venetoclax <i>[CYP3A-substrat]</i>	Selv om det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af venetoclax signifikant.	Samtidig administration af voriconazol er <b>kontraindiceret</b> ved initiering og under dosistitreringsfasen med venetoclax (se pkt. 4.3). Dosisreduktion af venetoclax er påkrævet som angivet i produktinformationen for venetoclax ved stabil, daglig dosering. Nøje monitorering for tegn på toksicitet anbefales.
Fluconazol (200 mg QD) <i>[CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hæmmer]</i>	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 57% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Fluconazol $C_{max}$ ND Fluconazol $AUC_{\tau}$ ND	Evt. reduceret dosis og/eller frekvens af voriconazol og fluconazol, der ville eliminere denne virkning er ikke fastlagt. Hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol anbefales det, at der monitoreres for voriconazol-relaterede bivirkninger.

<p>Phenytoin [CYP2C9 substrat og potent CYP450 induktor]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (samtidig administration af voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol C<sub>max</sub> ↓ 49% Voriconazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 69%</p> <p>Phenytoin C<sub>max</sub> ↑ 67% Phenytoin AUC<sub>τ</sub> ↑ 81% Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C<sub>max</sub> ↑ 34% Voriconazol AUC<sub>τ</sub> ↑ 39%</p>	<p>Samtidig anvendelse af voriconazol og phenytoin bør undgås, medmindre fordelene opvejer ulemperne. Det anbefales, at plasmakoncentrationer af phenytoin monitoreres omhyggeligt.</p> <p>Phenytoin kan gives samtidigt med with voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 5 mg/kg i.v. BID eller fra 200 mg til 400 mg per-oralt BID, (100 mg til 200 mg per-oralt BID hos patienter, der vejer mindre end 40 kg) (se pkt. 4.2).</p>
<p>Letermovir [CYP2C9- og CYP2C19-induktor]</p>	<p>Voriconazol C<sub>max</sub> ↓ 39 % Voriconazol AUC<sub>0-12</sub> ↓ 44 % Voriconazol C<sub>12</sub> ↓ 51 %</p>	<p>Hvis samtidig administration af voriconazol og letermovir ikke kan undgås, skal der monitoreres for tab af effekt af voriconazol.</p>
<p>Glasdegib [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Selvom det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af glasdegib og dermed risikoen for QTc-forlængelse.</p>	<p>Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes hyppig EKG-monitorering (se pkt 4.4).</p>
<p>Tyrosinkinasehæmmere (f.eks. axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [CYP3A4-substrater]</p>	<p>Selvom det ikke er undersøgt, kan voriconazol øge plasmakoncentrationerne af tyrosinkinasehæmmere, der metaboliseres af CYP3A4.</p>	<p>Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales det at reducere dosis af tyrosinkinasehæmmeren (se pkt 4.4).</p>
<p>Antikoagulantia</p> <p>Warfarin (30 mg enkelt-dosis, administreret sammen med 300 mg BID voriconazol) [CYP2C9 substrat]</p> <p>Andre orale coumariner (f.eks. phenprocoumon, acenocoumarol) [CYP2C9 og CYP3A4 substrater]</p>	<p>Protrombintid blev maksimalt øget ca. 2 gange</p> <p>Selvom det ikke er undersøgt, er der mulighed for at voriconazol kan øge plasmakoncentrationerne af coumariner, der kan medføre forlænget protrombintid.</p>	<p>Tæt monitorering af protrombintid eller andre passende antikoagulations-test anbefales og dosis af antikoagulantia bør tilsvarende justeres.</p>
<p>Ivacaftor [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Selv om det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af ivacaftor med risiko for flere bivirkninger.</p>	<p>Det anbefales at reducere dosis af ivacaftor.</p>
<p>Benzodiazepiner [CYP3A4 substrater]</p>		<p>Dosisreduktion af benzodiazepiner bør overvejes.</p>

Midazolam (0,05 mg/kg i.v. enkelt dosis)	I et uafhængigt, publiceret studie, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 gange	
Midazolam (7,5 mg oral enkelt dosis)	I et uafhængigt, publiceret studie, Midazolam $C_{max}$ ↑ 3,8 gange Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 gange	
Andre benzodiazepiner (f.eks. triazolam, alprazolam)	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan øge plasmakoncentrationerne af andre benzodiazepiner, der metaboliseres af CYP3A4 og forlænge den sedative virkning.	
Immunosupprimerende midler [CYP3A4 substrater]		
Sirolimus (2 mg enkelt dosis)	I et uafhængigt publiceret studie, $C_{max}$ ↑ 6,6 gange Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 gange	Samtidig administration af voriconazol og sirolimus er <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).
Everolimus [også P-gP-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af everolimus signifikant.	Samtidig administration af voriconazol og everolimus frarådes, eftersom voriconazol forventes at øge koncentrationen af everolimus signifikant (se pkt. 4.4).
Ciclosporin (hos stabile nyretransplanterede patienter, der er i kronisk ciclosporin-behandling)	Ciclosporin $C_{max}$ ↑ 13% Ciclosporin $AUC_t$ ↑ 70%	Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får ciclosporin anbefales det, at ciclosporin-dosis halveres og ciclosporin-koncentrationerne monitoreres nøje. Forhøjede ciclosporin-koncentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet. <u>Når voriconazol seponeres skal ciclosporin-koncentrationerne monitoreres nøje og dosis om nødvendigt justeres.</u>
Tacrolimus (0,1 mg/kg enkelt dosis)	Tacrolimus $C_{max}$ ↑ 117% Tacrolimus $AUC_t$ ↑ 221%	Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får tacrolimus anbefales det, at tacrolimus-dosis reduceres til en tredjedel af det oprindelige og tacrolimus-koncentrationerne monitoreres nøje. Forhøjede tacrolimus-koncentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet. <u>Når voriconazole seponeres skal tacrolimus-</u>

		<u>koncentrationerne monitoreres nøje og dosis om nødvendigt justeres.</u>
Langtidsvirkende opioider [CYP3A4 substrater]  Oxycodon (10 mg enkeltdosis)	I et uafhængigt publiceret studie, Oxycodon C <sub>max</sub> ↑ 1,7 gange Oxycodon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,6 gange	Dosisreduktion af oxycodon og andre langtidsvirkende opioider, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. hydrocodon) bør overvejes. Hyppig monitorering for opioid-relaterede bivirkninger kan være nødvendig.
Methadon (32-100 mg QD) [CYP3A4 substrat]	R-methadon (aktiv) C <sub>max</sub> ↑ 31% R-methadon (aktiv) AUCτ ↑ 47% S-methadon C <sub>max</sub> ↑ 65% S-methadon AUCτ ↑ 103%	Hyppig monitorering for methadon-relaterede bivirkninger og toksicitet, herunder forlængelse af QTc-intervallet, anbefales. Dosisreduktion af methadon kan være nødvendig.
Non-Steroidale Anti-Inflammatoriske Drogen (NSAIDs) [CYP2C9 substrater]  Ibuprofen (400 mg enkeltdosis)  Diclofenac (50 mg enkeltdosis)	S-ibuprofen C <sub>max</sub> ↑ 20% S-ibuprofen AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 100%  Diclofenac C <sub>max</sub> ↑ 114% Diclofenac AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 78%	Hyppig monitorering for NSAID-relaterede bivirkninger og toksicitet anbefales. Dosisreduktion af NSAID kan blive nødvendig.
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19 hæmmer; CYP2C19 og CYP3A4 substrat]	Omeprazol C <sub>max</sub> ↑ 116% Omeprazol AUCτ ↑ 280% Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 15% Voriconazol AUCτ ↑ 41%  Andre protonpumpehæmmere, som er CYP2C19 substrater kan også blive hæmmet af voriconazol og kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.	Dosisjustering af voriconazol anbefales ikke.  Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får omeprazoldoser på 40 mg eller derover anbefales det, at omeprazol-dosis halveres.
Oral antikonception* [CYP3A4 substrat; CYP2C19 hæmmer] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 36% Ethinylestradiol AUCτ ↑ 61% Norethisteron C <sub>max</sub> ↑ 15% Norethisteron AUCτ ↑ 53% Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 14% Voriconazol AUCτ ↑ 46%	Monitorering for bivirkninger relateret til oral antikonception udover bivirkninger relateret til voriconazol anbefales.

<p>Korttidsvirkende opioider [CYP3A4 substrater]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg enkelt-dosis, samtidig med naloxon)</p> <p>Fentanyl (5 µg/kg enkeltdosis)</p>	<p>I et uafhængigt publiceret studie, Alfentanil AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 6 gange</p> <p>I et uafhængigt publiceret studie, Fentanyl AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 1,34 gange</p>	<p>Det bør overvejes, at reducere dosis af alfentanil, fentanyl samt andre korttidsvirkende opioider, hvis struktur ligner alfentanil og metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. sufentanil). Udvidet og hyppig monitorering for vejrtrækningsdepression og andre opioid-relaterede bivirkninger anbefales.</p>
<p>Statiner (f.eks. lovastatin) [CYP3A4 substrater]</p>	<p>Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationer af statiner, der metaboliseres af CYP3A4 og føre til rabdomyolyse.</p>	<p>Hvis samtidig administration af voriconazol og statiner, der metaboliseres af CYP3A4, ikke kan undgås, bør det overvejes at reducere statin-dosis.</p>
<p>Sulfonylurinstof (f.eks. tolbutamid, glipizid, glyburid) [CYP2C9 substrater]</p>	<p>Selvom det ikke er undersøgt er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationerne af sulfonylurinstof og forårsage hypoglykæmi.</p>	<p>Omhyggelig monitorering af blodglukose anbefales. Dosisreduktion af sulfonylurinstof bør overvejes.</p>
<p>Vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) [CYP3A4 substrate]</p>	<p>Selvom det ikke er undersøgt er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationerne af vinkaalkaloider og forårsage neurotoksicitet.</p>	<p>Dosisreduktion an vinkaalkaloider bør overvejes.</p>
<p>Andre hiv-proteasehæmmere (f.eks. saquinavir, amprenavir og nelfinavir)* [CYP3A4 substrater og hæmmere]</p>	<p>Ikke undersøgt klinisk. Studier <i>in vitro</i> viser at voriconazol kan hæmme metaboliseringen af hiv-proteasehæmmerne og metaboliseringen af voriconazol kan også blive hæmmet af hiv-proteasehæmmere.</p>	<p>Omhyggelig monitorering for tilfælde af toksicitet og/eller mangel på effekt og dosisjustering kan blive nødvendig.</p>
<p>Andre non-nucleosid reverse transcriptase-hæmmer (NNRTI) (f.eks. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4 substrater, hæmmere eller CYP450 induktorer]</p>	<p>Ikke undersøgt klinisk. Studier <i>in vitro</i> viser at metaboliseringen af voriconazol kan blive hæmmet af NNRTI og voriconazol kan hæmme metaboliseringen af NNRTI. Resultaterne fra efavirenz' virkning på voriconazol tyder på at metaboliseringen af voriconazol kan blive induceret af NNRTI.</p>	<p>Omhyggelig monitorering for tilfælde af toksicitet og/eller mangel på effekt og dosisjustering kan blive nødvendig.</p>
<p>Tretinoin [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Selvom det ikke er undersøgt, kan voriconazol øge koncentrationerne af tretinoin og dermed risikoen for bivirkninger</p>	<p>Det anbefales at justere dosis af tretinoin under behandling med voriconazol og efter seponeringen.</p>



	(pseudotumor cerebri, hypercalcæmi).	
Cimetidin (400 mg BID) <i>[non-specifik CYP450 hæmmer og øger gastrisk pH]</i>	Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 18% Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 23%	Ingen dosisjustering
Digoxin (0,25 mg QD) <i>[P-gp substrat]</i>	Digoxin C <sub>max</sub> ↔ Digoxin AUC <sub>τ</sub> ↔	Ingen dosisjustering
Indinavir (800 mg TID) <i>[CYP3A4 hæmmer og substrat]</i>	Indinavir C <sub>max</sub> ↔ Indinavir AUC <sub>τ</sub> ↔ Voriconazol C <sub>max</sub> ↔ Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↔	Ingen dosisjustering
Macrolidantibiotika  Erythromycin (1 g BID) <i>[CYP3A4 hæmmer]</i>  Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazol C <sub>max</sub> og AUC <sub>τ</sub> ↔  Voriconazol C <sub>max</sub> og AUC <sub>τ</sub> ↔  Voriconazols virkning på både erythromycin og azithromycin er ukendt.	Ingen dosisjustering
Mycophenolsyre (1 g enkeltdosis) <i>[UDP-glucuronyltransferasesubstrat]</i>	Mycophenolsyre C <sub>max</sub> ↔ Mycophenolsyre AUC <sub>τ</sub> ↔	Ingen dosisjustering
Kortikosteroider  Prednisolon (60 mg enkeltdosis) <i>[CYP3A4 substrat]</i>	Prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 11% Prednisolon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34%	Ingen dosisjustering  Patienter, der er i langtidsbehandling med voriconazol og kortikosteroider (inklusive inhalerede kortikosteroider, f.eks. budesonid og intranasale kortikosteroider), skal omhyggeligt monitoreres for binyrebarkdysfunktion, både under behandlingen, og når voriconazol seponeres (se pkt. 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) <i>[øger gastrisk pH]</i>	Voriconazol C <sub>max</sub> og AUC <sub>τ</sub> ↔	Ingen dosisjustering
Flucloxacillin <i>[CYP450-induktor]</i>	Der er rapporteret om signifikant lavere plasmakoncentrationer af voriconazol.	Hvis samtidig administration af voriconazol og flucloxacillin ikke kan undgås, skal der kontrolleres for potentielt nedsat virkning af voriconazol (f.eks. ved terapistyring). Det kan være nødvendigt at øge dosis af voriconazol.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data fra anvendelse af voriconazol til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Voriconazole Accord må ikke anvendes under graviditet, medmindre den forventede fordel for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør altid anvende effektiv antikonception under behandlingen.

### Amning

Udskillelsen af voriconazol i modermælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved initiering af behandling med Voriconazole Accord.

### Fertilitet

Dyreforsøg viste ikke nedsat fertilitet hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3)

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Voriconazole Accord påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det kan forårsage forbigående og reversible ændringer af synet, herunder sløret, ændret/forøget visuel perception og/eller fotofobi. Patienter skal undgå mulige farlige handlinger, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, mens de har disse symptomer.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sikkerhedsprofil

Sikkerhedsprofilen for voriconazol hos voksne er baseret på en integreret sikkerhedsdatabase med data fra mere end 2.000 personer (herunder 1.603 voksne patienter i terapeutiske studier) og yderligere 270 voksne i profylaksestudier). Databasen repræsenterer en heterogen population indeholdende patienter med maligne hæmatologiske sygdomme, hiv-inficerede patienter med øsofageal candidiasis og refraktære svampeinfektioner, non-neutropene patienter med candidæmi eller aspergillosis og raske forsøgspersoner.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var synsnedsettelse, pyreksi, udslæt, opkastning, kvalme, diarré, hovedpine, perifere ødemer, abnorme leverfunktionstests, åndedrætsbesvær og abdominalsmerter.

Bivirkningernes sværhedsgrad var generelt mild til moderat. Der sås ikke klinisk signifikante forskelle, når sikkerhedsdata blev analyseret i relation til alder, race eller køn.

### Bivirkningsskema

Da størstedelen af studierne var ublindede, er alle kausale bivirkninger, hvor der er en mulig årsagssammenhæng, og deres hyppighedskategorier hos 1.873 voksne fra sammenlagte terapeutiske studier (1.603) og profylaksestudier (270) anført efter systemorganklasse i skemaet nedenfor.

Bivirkningsfrekvenser er angivet som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældent  $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Bivirkninger rapporteret hos personer, der fik voriconazol

<b>Systemorgan-klasse</b>	<b>Meget almindelig ≥ 1/10</b>	<b>Almindelig ≥ 1/100 til &lt; 1/10</b>	<b>Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til &lt; 1/100</b>	<b>Sjælden ≥ 1/10.000 til &lt;1/1.000</b>	<b>Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånd- enværende data)</b>
Infektioner og parasitære sygdomme		sinusitis	pseudomembranøs colitis		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)					plano-cellulært karcinom (herunder kutant SCC <i>in situ</i> eller morbus Bowen)*
Blod og lymfesystem		agranulocytose <sup>1</sup> , pancytopeni, trombocytopeni <sup>2</sup> , leukopeni, anæmi	knoglemarvssvigt, lymfadenopati, eosinofili	dissemineret intravaskulær koagulation	
Immunsy-stemet			overfølsomhedsreaktioner	anafylaktoid reaktion	
Det endokrine system			binyrebark-insufficiens, hypothyreose	hypertyreose	
Metabolisme og ernæring	perifert ødem	hypoglykæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi			
Psykiske forstyrrelser		depression, hallucinationer, angst, søvnløshed, agitation, konfusion			
Nervesystemet	hovedpine	kramper, synkope, tremor, hypertoni <sup>3</sup> , paræstesi, søvnighed, svimmelhed	hjerneødem, encefalopati <sup>4</sup> , ekstrapyramidal lidelse <sup>5</sup> , perifer neuropati, ataksi, hypæstesi, dysgeusi	hepatisk encefalopati, Guillain-Barrés syndrom, nystagmus	
Øjne	synsnedsættelse <sup>6</sup>	retinablødning	sygdom i synsnerven <sup>7</sup> , papilødem <sup>8</sup> , okulogyrisk krise, diplopi, skleritis, blefaritis	optisk atrofi, corneauklarhed	
Øre og labyrint			hypakusi, vertigo, tinnitus		

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til <1/1.000	Hypighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværende data)
Hjerte		supraventrikulær arytmi, takykardi, bradykardi	ventrikulær flimren, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi, forlænget QT-interval i ekg, supraventrikulær takykardi	torsades de pointes, komplet AV-blok, grenblok, nodal arytmi	
Vaskulære sygdomme		hypotension, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		
Luftveje, thorax og mediastinum	åndedrætsbesvær <sup>9</sup>	akut respiratory distress-syndrom, lungeødem			
mave-tarmkanalen	diarré, opkastning, abdominal-smerter, kvalme	keilit, dyspepsi, obstipation, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, hævet tunge, duodenitis, gastroenteritis, glossitis		
Lever og galdeveje	abnorme leverfunktionsværdier	icterus, kolestatisk icterus, hepatitis <sup>10</sup>	leversvigt, hepatomegali, kolecystitis, cholelithiasis		
Hud og subkutane væv	udslæt	eksfoliativ dermatitis, alopeci, makulopapuløst hududslæt, pruritus, erytem	Stevens-Johnsons syndrom, fototoksicitet, purpura, urticaria, allergisk dermatitis, papuløst hududslæt, makuløst hududslæt, eksem	toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, aktinisk keratose*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, lægemiddeludslæt, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	kutan lupus erythematosus*, efelider*, lentigo*
Knogler, led, muskler og bindevæv		rygsmerter	arthritis		periostitis*

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til <1/1.000	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndsenværende data)
Nyrer og urinveje		akut nyresvigt, hæmaturi	nekrose i nyretubuli, proteinuri, nefritis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	pyreksi	brystsmerter, ansigtsødem <sup>11</sup> , asteni, kulderystelser	reaktioner på infusionsstedet, influenzalignende sygdom		
Undersøgelser		forhøjet serumkreatinin	forhøjet serumcarbamid, forhøjet kolesterol i blodet		

\*Bivirkninger set efter markedsføring

<sup>1</sup> Inkluderer febril neutropeni og neutropeni.

<sup>2</sup> Inkluderer immun trombocytopenisk purpura.

<sup>3</sup> Inkluderer nakkestivhed og tetani.

<sup>4</sup> Inkluderer hypoksisk-iskæmisk encefalopati og metabolisk encefalopati.

<sup>5</sup> Inkluderer akatisi og parkinsonisme.

<sup>6</sup> Se afsnittet ”Synsnedsættelse” i pkt. 4.8.

<sup>7</sup> Længerevarende optisk neuritis er rapporteret efter markedsføringen. Se pkt. 4.4.

<sup>8</sup> Se pkt. 4.4.

<sup>9</sup> Inkluderer dyspnø og belastningsdyspnø.

<sup>10</sup> Inkluderer lægemiddeluløst leverskade, toksisk hepatitis, hepatocellulær skade og hepatotoksicitet.

<sup>11</sup> Inkluderer periorbitalt ødem, læbeødem og ødem i munden.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Synsnedsættelse*

I kliniske forsøg med voriconazol er nedsat syn (herunder sløret syn, fotofobi, kloropsi, kromatopsi, farveblindhed, cyanopsi, øjensygdom, aura, natteblindhed, oscillopsi, fotopsi, scintillerende scotom, nedsat synsskarphe, synsklarhed, synsfeltdefekt, øjenflydere og xanthopsi) meget almindeligt. Disse former for synsnedsættelse er forbigående og fuldt reversible og er for størstedelen spontant gået over inden for 60 minutter, og der ses ingen klinisk betydende visuelle langtidsvirkninger. Der er bevis for, at synsændringerne mindskes ved gentagne doser af voriconazol. Synsnedsættelsen er generelt mild, og resulterer sjældent i afbrydelse af behandlingen og har ikke været forbundet med langtidsvirkninger. Synsnedsættelse kan være forbundet med højere plasmakoncentrationer og/eller doser.

Virkningsmekanismen er ukendt, skønt reaktionen med stor sandsynlighed sker i retina. I et studie med raske frivillige, der undersøgte voriconazols betydning for retinafunktionen, forårsagede voriconazol et fald i elektroretinogrammet (ERG) bølgeformamplituden. ERG måler elektriske strømninger i retina. ERG-ændringerne progredierede ikke over 29 dages behandling og var fuldt reversible ved seponering af voriconazol.

Der er efter markedsføringen rapporteret om langvarige synsrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

### *Dermatologiske reaktioner*

Dermatologiske reaktioner var meget almindelige hos patienter behandlet med voriconazol i kliniske studier, men disse patienter havde alvorlige tilgrundliggende sygdomme, og fik samtidig behandling

med andre lægemidler. Sværhedsgraden af størstedelen af udslættene var mild til moderat. Patienterne har udviklet svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (ikke almindelig), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (sjældent), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (sjældent) og erythema multiforme (sjældent) under behandling med voriconazol (se pkt. 4.4).

Hvis en patient udvikler udslæt, bør de monitoreres nøje, og Voriconazole Accord afbrydes, hvis læsionen progredierer. Lysfølsomhedsreaktioner som efelider, lentigo og aktinisk keratose er rapporteret, især under langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om planocellulært karcinom i huden (herunder kutant SCC *in situ* eller morbus Bowen) hos patienter, der blev behandlet med Voriconazole Accord i gennem længere tid. Mekanismen er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

#### *Leverfunktionsprøver*

I voriconazols kliniske program var den samlede incidens af transaminasestigninger  $> 3 \times \text{ULN}$  (ikke nødvendigvis med bivirkninger) 18,0 % (319/1.768) hos voksne og 25,8 % (73/283) hos pædiatriske forsøgspersoner, der blev behandlet med voriconazol til samlet terapeutisk og profylaktisk brug. Leverfunktionsafvigelse kan associeres med højere plasmakoncentrationer og/eller doser. Størstedelen af de abnorme leverfunktionsprøver blev normale igen under behandlingen enten med eller uden dosisjustering, herunder afbrydelse af behandling.

Hos patienter med andre alvorlige tilgrundliggende sygdomme er voriconazol blevet forbundet med alvorlig levertoksicitet. Dette omfatter tilfælde af icterus, hepatitis og leversvigt, der førte til dødsfald (se pkt. 4.4).

#### *Profylakse*

I et åbent, komparativt multicenterstudie, der sammenlignede voriconazol med itraconazol til primær profylakse hos voksne og unge, der har fået en alloge HSCT, uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion, blev der rapporteret permanent seponering af voriconazol på grund af bivirkninger hos 39,3% af forsøgspersonerne i forhold til 39,6% af forsøgspersonerne i itraconazol-armen. Uønskede hepatiske hændelser, der skyldtes behandlingen, medførte permanent seponering af studielægemidlet hos 50 forsøgspersoner (21,4%) i voriconazol-armen og hos 18 forsøgspersoner (7,1%) i itraconazol-armen.

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden af voriconazol er undersøgt hos 288 pædiatriske patienter i alderen 2 til  $< 12$  år (169) og 12 til  $< 18$  år (119), som fik voriconazol-profylakse (183) og til terapeutisk brug (105) i kliniske studier. Sikkerheden af voriconazol er undersøgt hos yderligere 158 pædiatriske patienter i alderen 2 til  $< 12$  år, i *compassionate use*-programmer. Generelt er bivirkningsprofilen for voriconazol den samme hos den pædiatriske population som hos voksne. Der er dog observeret en tendens til en højere frekvens af leverenzymstigninger, der blev rapporteret som bivirkninger i kliniske studier hos pædiatriske patienter, sammenlignet med voksne (14,2 % forhøjet transaminase hos pædiatriske patienter sammenlignet med 5,3 % hos voksne). Data efter markedsføring tyder på, at der kan være en højere forekomst af hudreaktioner (især erytem) hos børn end hos voksne. Hos de 22 patienter under 2 år, som blev behandlet med voriconazol i et *compassionate use*-program, er følgende bivirkninger (for hvilke en sammenhæng med voriconazol ikke kan udelukkes) rapporteret: Lysoverfølsomhedsreaktioner (1), arytmier (1), pancreatitis (1), forhøjet serum-bilirubin (1), forhøjet antal leverenzym (1), udslæt (1) og papilødem (1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af pancreatitis hos børn.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

I kliniske studier var der 3 tilfælde af uforsætlig overdosering. De opstod alle hos pædiatriske patienter, som fik op til 5 gange den anbefalede intravenøse dosis af voriconazol. En enkelt bivirkning af fotofobi, der varede 10 minutter, blev rapporteret.

Der er ingen kendt antidot mod voriconazol.

Voriconazol hæmodialyseres med en clearance på 121 ml/min. Ved overdosering kan hæmodialyse muligvis medvirke til at fjerne voriconazol fra kroppen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse – Triazol- og tetrazolderivater, ATC-kode: J02A C03.

#### Virkningsmekanisme

Voriconazol er et antimykotikum af triazolgruppen. Voriconazols primære virkningsmåde er hæmning af fungal cytochrom P450-medieret 14- $\alpha$ -lanosteroldemethylering, der er et vigtigt trin i biosyntesen af fungal ergosterol. Akkumulering af 14- $\alpha$ -methylsteroler er korreleret med det efterfølgende tab af ergosterol i den fungale cellemembran og kan være ansvarlig for den antifungale virkning af voriconazol. Det er vist, at voriconazol er mere selektiv for fungale cytochrom P-450 enzymsystemer end for forskellige mammale cytochrom P450 enzymsystemer.

#### Farmakokinetiske-farmakodynamiske relationer

I 10 kliniske studier var medianen for gennemsnitlige og maksimale plasmakoncentrationer hos individuelle forsøgspersoner på tværs af studierne henholdsvis 2425 ng/ml (inter-kvartil fra 1193 til 4380 ng/ml) og 3742 ng/ml (inter-kvartil fra 2027 til 6302 ng/ml). En positiv sammenhæng mellem middel, maksimum og minimum plasmavoriconazolkoncentration og effekt i kliniske studier blev ikke fundet, og dette forhold er ikke undersøgt i profylaksestudier.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske analyser af kliniske data identificerede positiv forbindelse mellem plasma voriconazolkoncentrationer og både abnorme leverfunktionsværdier og synsforstyrrelser. Dosisjustering er ikke undersøgt i profylaksestudier.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Voriconazol udviser bredspektret antimykotisk aktivitet *in vitro* med antimykotisk styrke over for *Candida* arter (herunder fluconazol resistente *C. krusei* og resistente stammer af *C. glabrata* og *C. albicans*) og fungicid aktivitet over for alle undersøgte *Aspergillus* arter. Derudover viser voriconazol fungicid aktivitet *in vitro* over for pludseligt opstående patogene svampe, herunder *Scedosporium* eller *Fusarium*, som har begrænset følsomhed over for eksisterende svampemidler.

Klinisk virkning, defineret som delvist eller fuldstændigt respons, er vist over for *Aspergillus* spp. herunder *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., herunder *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* samt et begrænset antal af *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* og *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., herunder *S. apiospermum*, *S. prolificans* og *Fusarium* spp.

Andre behandlede svampeinfektioner (ofte med delvist eller fuldstændigt respons) omfatter isolerede tilfælde af *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. herunder *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. herunder *T. beigeli* infektioner.

*In vitro* aktivitet over for kliniske isolater er set over for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. og *Histoplasma capsulatum*, hvor de fleste stammer bliver hæmmet af voriconazolkoncentrationer i området fra 0,05 til 2 µg/ml.

*In vitro* aktivitet over for følgende patogener er vist, men den kliniske betydning er ukendt: *Curvularia* spp. og *Sporothrix* spp.

**Grænseværdier** Artsbestemmelse af svampekultur og andre relevante laboratorieundersøgelser (serologi, histopatologi) bør foretages før behandling for at isolere og identificere de sygdomsfremkaldende mikroorganismer. Behandling kan startes, før resultaterne af kulturbestemmelsen og andre laboratorieundersøgelser foreligger; imidlertid skal den antiinfektive behandling justeres i overensstemmelse med disse resultater, når de foreligger.

De arter, der oftest forårsager infektioner hos mennesker, omfatter *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* og *C. krusei*, der alle typisk har mindste hæmmende koncentrationer (MIC) på mindre end 1 mg/l for voriconazol.

*In vitro* aktiviteten af voriconazol *in vitro* over for *Candida*-arter er dog ikke ensartet. Dette ses især hos fluconazol-resistente isolater af *C. glabrata*, hvor MIC-værdierne for voriconazol er forholdsmæssigt højere end hos fluconazol-følsomme isolater. Alle forsøg på at bestemme *Candida* til arts-niveau skal derfor gøres. Hvis resistensbestemmelse af svampe er muligt, kan MIC-værdierne tolkes ved at anvende de grænseværdikriterier, der er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

#### EUCAST-grænseværdier

<b><i>Candida</i>- og <i>Aspergillus</i>-arter</b>	<b>MIC grænseværdi (mg/l)</b>	
	<b>≤ S (følsom)</b>	<b>&gt; R (resistent)</b>
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens
<i>Candida krusei</i>	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens
Ikke-artsrelaterede grænseværdier for <i>Candida</i> <sup>3</sup>	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Utilstrækkelig evidens <sup>5</sup>	Utilstrækkelig evidens <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	Utilstrækkelig evidens <sup>5</sup>	Utilstrækkelig evidens <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	Utilstrækkelig evidens <sup>5</sup>	Utilstrækkelig evidens <sup>5</sup>
Ikke-artsrelaterede grænseværdier <sup>6</sup>	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens

<sup>1</sup> Stammer med MIC-værdier højere end følsomheds-/intermediær-grænseværdien er sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikationstests og antimykotiske følsomhedstests på disse isolater skal gentages, og såfremt resultatet bekræftes, skal isolatet sendes til et referencelaboratorium. Indtil der er evidens vedrørende klinisk respons for bekræftede isolater med MIC-værdier over den aktuelle grænseværdi for resistens, bør de rapporteres som værende resistente. Der blev opnået et klinisk respons på 76 % for infektioner forårsaget af nedennævnte arter, når MIC-værdierne var lavere end eller lig med de epidemiologiske cut-off-værdier. Vildtype-populationer af *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* anses derfor for følsomme.

<sup>2</sup> De epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF) for disse arter er generelt højere end for *C. albicans*.

<sup>3</sup> Ikke-artsrelaterede grænseværdier er primært bestemt på basis af de farmakokinetiske/farmakodynamiske data, og er uafhængige af MIC-fordelingerne af specifikke *Candida*-arter. De skal kun anvendes for organismer, der ikke har specifikke grænseværdier.



<sup>4</sup> ATU (Area of Technical Uncertainty) er 2. Rapporteres som R med følgende kommentar: "I nogle kliniske situationer (ikke-invasive infektionsformer) kan voriconazol anvendes, såfremt der sikres tilstrækkelig eksponering".

<sup>5</sup> ECOFF-værdierne for disse arter er generelt en tofolds fortynding højere end for *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Der er ikke fastlagt ikke-artsrelaterede grænseværdier.

### Klinisk erfaring

Positivt resultat defineres i dette afsnit som fuldstændigt eller delvist respons.

#### Aspergillus-infektioner – effekt hos aspergillose patienter med dårlig prognose

Voriconazol har *in vitro* fungicid aktivitet over for *Aspergillus* spp. Effekt og overlevelse ved voriconazol versus en konventionel amphotericin B i primær behandling af akut invasiv aspergillose blev vist i et åbent, randomiseret multicenterstudie med 277 immunkompromitterede patienter behandlet i 12 uger. Initialdosis af voriconazol var 6 mg/kg i.v. hver 12. time de første 24 timer efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 4 mg/kg hver 12. time i minimum 7 dage. Behandlingen kan derefter skiftes til orale doser på 200 mg hver 12. time. Den mediane varighed af i.v.-voriconazolbehandling var 10 dage (interval 2-85 dage). Efter i.v.-voriconazolbehandling var den mediane varighed af oral voriconazolbehandling 76 dage (interval 2-232 dage).

Der blev set tilfredsstillende globalt respons (fuldstændig eller delvis resolution af alle tilhørende symptomer, radiografiske/bronkoskopiske abnormaliteter ved baseline) hos 53% af de voriconazolbehandlede patienter sammenlignet med 31% af patienterne behandlet med komparatoren. Overlevelseshastigheden efter 84 dage var for voriconazol statistisk signifikant højere end for komparatoren, og der blev set klinisk og statistisk signifikant fordel ved brug af voriconazol, både med hensyn til tid til død og tid til seponering på grund af toksicitet.

Dette studie bekræftede fund fra et tidligere prospektivt studie, hvor der blev set positivt resultat hos patienter med risikofaktorer for dårlig prognose, herunder graft-versus-host sygdom og i særdeleshed cerebrale infektioner (normalt forbundet med næsten 100% mortalitet).

Disse studier omfatter cerebral, sinusrelateret, pulmonal og dissemineret aspergillose hos knoglemarvs- og organtransplanterede patienter, patienter med maligne hæmatologiske lidelser, cancer og AIDS.

#### Behandling af candidæmi hos non-neutropene patienter

Virkningen af voriconazol sammenlignet med behandling med amphotericin B efterfulgt af fluconazol i primær behandling af candidæmi, blev vist i et åbent komparativt studie. 370 non-neutropene patienter (over 12 år) med påvist candidæmi blev inkluderet i studiet. Heraf blev 248 behandlet med voriconazol. 9 forsøgspersoner i voriconazolgruppen og 5 forsøgspersoner i amphotericin B efterfulgt af fluconazolgruppen havde også mykologisk påvist infektion i dybtliggende væv. Patienter med nyresvigt blev udelukket fra studiet. Den mediane behandlingsvarighed var 15 dage i begge behandlingsarme. I den primære analyse var succesfuld respons, i følge en "Data Review Committee" (DRC), der var blindet over for studielægemidlet, defineret som resolution/forbedring i alle kliniske tegn og symptomer på infektion med eradikation af *Candida* fra blodet og infektion i dybtliggende vævssteder 12 uger efter endt behandling. Patienter, som ikke blev vurderet 12 uger efter endt behandling, blev talt som behandlingsvigt. I denne analyse var der succesfuld respons hos 41 % af patienterne i begge behandlingsarme.

I en anden analyse, hvor DRCs vurderinger anvendes ved det seneste evaluerbare tidspunkt (efter endt behandling eller 2, 6 eller 12 uger efter endt behandling) havde voriconazol og amphotericin B efterfulgt af fluconazol en succesfuld responsrate på henholdsvis 65 % og 71 %. Den forsøgsansvarliges vurdering af succesfuld resultat på et hvilket som helst af disse tidspunkter er vist i skemaet nedenfor:

Tidspunkt	Voriconazol (N=248)	Amphotericin B → fluconazol (N=122)

<i>Efter endt behandling</i>	178 (72%)	88 (72%)
2 uger efter endt behandling	125 (50%)	62 (51%)
6 uger efter endt behandling	104 (42%)	55 (45%)
12 uger efter endt behandling	104 (42%)	51 (42%)

#### Alvorlige refraktære *Candida*-infektioner

Studiet omfatter 55 patienter med alvorlige refraktære systemiske *Candida*-infektioner (herunder candidæmi, dissemineret og andre invasive candidiasis), hvor tidligere antimykotisk behandling, især med fluconazol ikke har været effektiv. Succesrigt respons er set hos 24 patienter (15 med fuldstændigt, 9 med delvist respons). I fluconazol-resistente non-*albicans*-arter er et succesfuldt resultat set hos 3/3 *C. krusei*-infektioner (fuldstændigt respons) og 6/8 *C. glabrata*-infektioner (5 med fuldstændigt, 1 med delvist respons). Data vedrørende klinisk virkning bliver understøttet af begrænsede data for følsomhed.

#### *Scedosporium* og *Fusarium*-infektioner

Voriconazol har vist sig effektivt over for følgende sjældne patogene svampe:

*Scedosporium* spp.: Succesrigt respons på voriconazolbehandling blev set hos 16 (6 med fuldstændigt, 10 med delvist respons) ud af 28 patienter med *S. apiospermum* og hos 2 (begge med delvist respons) ud af 7 patienter med *S. prolificans* infektion. Derudover blev et succesrigt respons set hos 1 ud af 3 patienter med infektioner, forårsaget af mere end en organisme, herunder *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: 7 (3 med fuldstændigt, 4 med delvist respons) ud af 17 patienter blev succesrigt behandlet med voriconazol. Af disse 7 patienter havde 3 patienter øjeninfektion, 1 havde sinusinfektion og 3 havde dissemineret infektion. Yderligere 4 patienter havde en *fusarium*-infektion forårsaget af adskillige organismer; 2 af dem havde et succesrigt resultat.

Størstedelen af patienterne, der fik voriconazolbehandling for ovennævnte sjældne infektioner, var intolerante over for, eller responderede ikke på tidligere antimykotisk behandling.

#### Primær profylakse af invasive svampeinfektioner – virkning hos HSCT recipienter uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion

Voriconazol blev sammenlignet med itraconazol som primær profylakse i et åbent, komparativt multicenterstudie hos voksne og unge allogene HSCT recipienter uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion. Succeskriteriet blev defineret som evnen til at fortsætte profylakse med studielægemidlet i 100 dage efter HSCT (uden at stoppe i >14 dage) og til at overleve uden påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion i 180 dage efter HSCT. Den modificerede *intent-to-treat*-gruppe (MITT-gruppe) omfattede 465 HSCT recipienter, hvoraf 45% havde akut myeloid leukæmi (AML). 58% af alle patienter blev underlagt myeloablative konditioneringsregimer. Profylakse med studielægemidlet blev påbegyndt umiddelbart efter HSCT: 224 fik voriconazol, og 241 fik itraconazol. Medianvarigheden af profylaksen med studielægemidlet var 96 dage for voriconazol og 68 dage for itraconazol i MITT-gruppen.

Tabellen nedenfor viser succesrater og andre sekundære effektmål:

Studiets effektmål	Voriconazol n=224	Itraconazol n=241	Forskel i andele og 95% konfidensinterval (CI)	p-værdi
Succes efter 180 dage*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Succes efter 100 dage	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Afsluttet mindst 100 dage profylakse med studielægemiddel	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Overlevet til dag 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Udviklet påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion til dag 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Udviklet påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion til dag 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Udviklet påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion under behandling med studielægemiddel	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

\* Studiets primære effektmål

\*\* Forskel i andele, 95% konfidensinterval og opnåede p-værdier efter justering for randomisering

Tabellen nedenfor viser gennembrudsrate for invasiv svampeinfektion til dag 180 og studiets primære effektmål, som er succes efter 180 dage, hos patienter med henholdsvis AML og myeloablative konditioneringsregimer:

#### AML

Studiets effektmål	Voriconazol (n=98)	Itraconazol (n=109)	Forskel i andele og 95% konfidensinterval (CI)
Gennembrud invasiv svampeinfektion – dag 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Succes efter 180 dage*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

\* Studiets primære effektmål

\*\* Der påvises non-inferioritet med en margin på 5%

\*\*\*Forskel i andele, 95% konfidensinterval efter justering for randomisering

#### Myeloablative konditioneringsregimer

Studiets effektmål	Voriconazol (n=125)	Itraconazol (n=143)	Forskel i andele og 95% konfidensinterval (CI)
Gennembrud invasiv svampeinfektion – dag 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **
Succes efter 180 dage*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)***

\* Studiets primære effektmål

\*\* Der påvises non-inferioritet med en margin på 5%

\*\*\* Forskel i andele, 95% konfidensinterval efter justering for randomisering

#### Sekundær profylakse af invasiv svampeinfektion – virkning hos HSCT recipienter med forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion

Voriconazol blev undersøgt som sekundær profylakse i et åbent, ikke-komparativt multicenterstudie hos voksne allogene HSCT recipienter med forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion. Det primære effektmål var forekomsten af påvist og sandsynlig invasiv svampeinfektion i det første år efter HSCT. MITT-gruppen omfattede 40 patienter med forudgående invasiv svampeinfektion, herunder 31 med aspergillose, 5 med candidiasis og 4 med andre former for invasiv svampeinfektion. Medianvarigheden af profylaksen med studielægemidlet var 95,5 dage i MITT-gruppen.

7,5% (3/40) af patienterne udviklede påvist eller sandsynlig svampeinfektion i løbet af det første år efter HSCT, herunder 1 candidæmi, 1 scedosporiose (begge remission af forudgående invasiv svampeinfektion) og 1 zygomycose. Overlevelseshraten var 80,0% (32/40) efter 180 dage og 70,0% (28/40) efter 1 år.

#### Varighed af behandlingen

I kliniske studier fik 705 patienter voriconazolbehandling i mere end 12 uger, hvoraf 164 fik patienter voriconazol i over 6 måneder.

#### Pædiatrisk population

53 pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år blev behandlet med voriconazol i 2 kliniske prospektive, åbne, ikke-komparative, multicenterstudier. Det ene studie omfattede 31 patienter med mulig, påvist eller sandsynlig invasiv aspergillose (IA), hvoraf 14 patienter havde påvist eller sandsynlig IA og blev inkluderet i MITT-effektanalyserne. Det andet studie omfattede 22 patienter med invasiv candidiasis, herunder candidæmi (ICC) og øsofagal candidiasis (EC), som krævede enten primær eller substituerende behandling, hvoraf 17 blev inkluderet i MITT-effektanalyserne. For patienter med IA var de samlede procentsatser for global respons efter 6 uger 64,3 % (9/14), procentsatsten for det globale respons var 40 % (2/5) for patienter på 2 til < 12 år og 77,8 % (7/9) for patienter på 12 til < 18 år. For patienter med ICC var procentsatsen for det globale respons ved efter endt behandling 85,7 % (6/7), og for patienter med EC var procentsatsen for det globale respons ved efter endt behandling 70 % (7/10). Den samlede procentsats for respons (ICC sammenlagt med EC) var 88,9 % (8/9) for 2 til < 12 år og 62,5 % (5/8) for 12 til < 18 år.

#### Kliniske studier, der undersøger QTc-intervallet

Et placebokontrolleret, randomiseret, enkelt dosis, crossover studie, der undersøgte effekten på QTc-intervallet hos raske frivillige forsøgspersoner, blev udført med 3 orale doser af voriconazol og ketoconazol. De placebo-justerede gennemsnitlige maksimale stigninger i QTc i forhold til baseline efter 800 mg, 1200 mg og 1600 mg voriconazol var henholdsvis 5,1 msek., 4,8 msek. og 8,2 msek. og 7,0 msek. for ketoconazol 800 mg. Ingen forsøgspersoner i nogen af grupperne havde en stigning i QTc på  $\geq 60$  msek. i forhold til baseline. Ingen forsøgspersoner oplevede et interval, der oversteg den potentielle kliniske relevante grænse på 500 msek.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Generelle farmakokinetiske karakteristika

Voriconazols farmakokinetik er beskrevet hos raske forsøgspersoner, specielle populationer og patienter. Ved oral administration af 200 mg eller 300 mg 2 gange dagligt i 14 dage hos patienter med risiko for aspergillose (hovedsageligt patienter med ondartede svulster i det lymfatiske eller hæmatopoetiske væv) svarede de observerede farmakokinetiske karakteristika af hurtig og ensartet absorption, akkumulering og ikke-lineær farmakokinetik til, hvad man har observeret hos raske forsøgspersoner.

Voriconazols farmakokinetik er ikke-lineær på grund af mætning af dets metabolisme. En forholdsmæssig større stigning i eksponering er set med stigende dosis. Det er skønnet, at en gennemsnitlig stigning i den orale dosis fra 200 mg 2 gange dagligt til 300 mg 2 gange dagligt fører til en 2,5 gange stigning i eksponering ( $AUC_{\tau}$ ). Oral vedligeholdelsesdosis på 200 mg (eller 100 mg for patienter <40 kg) resulterer i eksponering svarende til 3 mg/kg i.v. En oral vedligeholdelsesdosis på 300 mg (eller 150 mg for patienter <40 kg) resulterer i eksponering svarende til 4 mg/kg i.v. Når den anbefalede intravenøse eller orale initialdosis gives, opnås plasmakoncentrationer tæt på steady state inden for de første 24 timer. Uden initialdosis forekommer akkumulering ved dosering 2 gange dagligt indtil steady state plasma voriconazolkoncentrationer, som hos de fleste forsøgspersoner er opnået på dag 6.

#### Absorption

Voriconazol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) 1-2 timer efter dosisindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed af

voriconazol efter oral administration er anslået til 96%. Hvis flere doser voriconazol indtages sammen med meget fede måltider, vil  $C_{max}$  og  $AUC_{\tau}$  blive reduceret med henholdsvis 34% og 24%. Absorptionen af voriconazol påvirkes ikke af ændringer i mavesyrens pH.

### Fordeling

Steady state fordelingsvolumen af voriconazol er anslået til at være 4,6 l/kg, hvilket indikerer udbredt fordeling ud i vævene. Plasmaproteinbindingen anslås til 58%.

Prøver af cerebrospinalvæsken fra 8 patienter i et særligt klinisk program (*compassionate use*) viste målbare voriconazolkoncentrationer hos alle patienter.

### Biotransformation

*In vitro* studier har vist, at voriconazol metaboliseres via leverens cytokrom P450-isoenzymer CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4.

Den inter-individuelle variabilitet af voriconazols farmakokinetik er høj.

*In vivo* studier tyder på, at CYP2C19 signifikant medvirker til voriconazols metabolisme. Dette enzym viser genetisk polymorfi. For eksempel forventes det, at det hos 15-20% af de asiatiske populationer metaboliseres dårligt. Blandt kaukasiere og personer af negroid afstamning er prævalensen af personer med dårlig metaboliseringsevne 3-5%. Studier hos kaukasiske og japanske raske personer har vist, at personer med dårlig metaboliseringsevne gennemsnitligt har 4 gange højere voriconazol eksponering ( $AUC_{\tau}$ ), end deres homozygotisk kraftigt metaboliserende modparter. Personer, som er heterozygotisk kraftigt metaboliserende har gennemsnitligt fordoblet voriconazol-eksponering i forhold til deres homozygotisk kraftigt metaboliserende modparter.

Hovedmetabolitten af voriconazol er N-oxid, der står for 72% af de cirkulerende radioaktivt mærkede metabolitter i plasma. Denne metabolit har minimal antimykotisk effekt, og den bidrager ikke til voriconazols samlede effekt.

### Elimination

Voriconazol udskilles ved levermetabolisme, hvor mindre end 2% af dosis udskilles uforandret i urinen.

Efter administration af en radioaktivt mærket dosis af voriconazol bliver næsten 80% af radioaktiviteten genfundet i urinen efter gentagne intravenøse doser, og 83% i urinen efter gentagne orale doser. Størstedelen (>94%) af den totale radioaktivitet bliver udskilt i de første 96 timer efter både oral og intravenøs dosering.

Voriconazols terminale halveringstid afhænger af dosis og er ca. 6 timer ved 200 mg (oralt). Grundet ikke-lineær farmakokinetik er halveringstiden ikke anvendelig i forudsigelsen af akkumuleringen eller eliminationen af voriconazol.

### Farmakokinetik i specielle patientgrupper

#### *Køn*

I et oralt flerdosisstudie med raske, unge kvinder var  $C_{max}$  og  $AUC_{\tau}$  henholdsvis 83% og 113% højere, end hos raske, unge mænd (18-45 år). I samme studie blev der ikke observeret signifikante ændringer i  $C_{max}$  og  $AUC_{\tau}$  mellem raske, ældre mænd og raske, ældre, kvinder ( $\geq 65$  år).

Der var ingen kønsbaserede dosisjusteringer i det kliniske program. Sikkerhedsprofilen og plasmakoncentrationerne, der blev observeret, var ens for såvel de mandlige som kvindelige patienter. Derfor er det ikke nødvendigt med dosisjustering på baggrund af køn.

#### *Ældre*

I et oralt flerdosisstudie med raske, ældre mænd ( $\geq 65$  år) var  $C_{max}$  og  $AUC_{\tau}$  henholdsvis 61% og 86% højere end hos raske, unge mænd (18-45 år). Der blev ikke observeret nogen signifikante forskelle i  $C_{max}$  og  $AUC_{\tau}$  mellem raske, ældre kvinder ( $\geq 65$  år) og raske, unge kvinder (18-45 år).

I de kliniske studier blev der ikke foretaget dosisjusteringer på baggrund af alder. Der blev observeret en sammenhæng mellem plasmakoncentrationer og alder. Voriconazols sikkerhedsprofil var ens hos både unge og ældre patienter, hvorfor en dosisjustering hos de ældre ikke er nødvendig (se pkt. 4.2).

#### *Pædiatrisk population*

De anbefalede doser til børn og unge er baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af data fra 112 immunkompromitterede pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år og 26 immunkompromitterede unge i alderen 12 til <17 år. Multiple intravenøse doser på 3, 4, 6, 7 og 8 mg/kg 2 gange dagligt og multiple orale doser (pulver til oral suspension) på 4 mg/kg, 6 mg/kg samt 200 mg 2 gange dagligt, blev evalueret i 3 pædiatriske farmakokinetik-studier. Intravenøs mætningsdosis på 6 mg/kg 2 gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 4 mg/kg i.v. 2 gange dagligt eller oralt 300 mg tabletter 2 gange dagligt blev evalueret i et farmakokinetik-studie med unge. Der blev set større inter-individuel variation mellem de pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

En sammenligning af de farmakokinetiske populationsdata fra børn og voksne indikerer, at den forventede totale eksponering ( $AUC_T$ ) hos børn efter administration af intravenøs mætningsdosis på 9 mg/kg var sammenlignelig med den for voksne efter en intravenøs mætningsdosis på 6 mg/kg. Den forventede totale eksponering hos børn efter intravenøse vedligeholdelsesdoser på 4 mg/kg og 8 mg/kg 2 gange dagligt var sammenlignelig med den for voksne efter intravenøse doser på hhv. 3 mg/kg og 4 mg/kg 2 gange dagligt. Den forventede totale eksponering hos børn efter oral vedligeholdelsesbehandling på 9 mg/kg (maksimalt 350 mg) 2 gange dagligt var sammenlignelig med den for voksne efter oral behandling med 200 mg 2 gange dagligt. En 8 mg/kg intravenøs dosis giver en voriconazol-eksponering, der er ca. 2 gange højere end den, der ses ved en 9 mg/kg oral dosis.

Den højere intravenøse vedligeholdelsesdosis hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne skyldes højere eliminationskapacitet hos pædiatriske patienter pga. større levermasse i forhold til legemsvægt. Hos pædiatriske patienter med malabsorption og meget lav legemsvægt i forhold deres alder kan den orale biotilgængelighed imidlertid være begrænset. I disse tilfælde anbefales intravenøs administration af voriconazol.

Hos størstedelen af de unge patienter var voriconazol-eksponering sammenlignelig med den for voksne i samme dosisregime. Sammenlignet med voksne blev der dog set lavere voriconazol-eksponering hos nogle unge med lav legemsvægt. Det er sandsynligt, at disse patienters metabolisering af voriconazol mere ligner børns end voksnes. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse skal 12-14 årige unge, der vejer <50 kg have børnedosis (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

I et oralt enkeltdosisstudie (200 mg) hos patienter med normal nyrefunktion og mild (kreatinin clearance 41-60 ml/min) til svært nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 20 ml/min) var voriconazols farmakokinetik ikke signifikant påvirket af nedsat nyrefunktion. Voriconazols plasmaproteinbinding var den samme hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Efter en oral enkeltdosis (200 mg) var  $AUC_T$  233% højere hos personer med mild til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B) sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Proteinbindingen af voriconazol var ikke påvirket af nedsat leverfunktion.

I et oralt flerdosisstudie var  $AUC_T$  ens for personer med moderat levercirrose (Child-Pugh klasse B), der fik en vedligeholdelsesdosis på 100 mg 2 gange dagligt, og personer med normal leverfunktion, der fik 200 mg 2 gange dagligt. Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data på patienter med alvorlig levercirrose (Child-Pugh klasse C) se pkt. 4.2 og 4.4.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Studier vedrørende toksicitet efter gentagne doser voriconazol tyder på, at leveren er målorganet. Der ses, ligesom ved andre antimykotiske midler, hepatotoksicitet ved plasmaoptagelse svarende til den, der ses ved terapeutiske doser hos mennesker. Hos rotter, mus og hunde inducerede voriconazol også minimale adrenale forandringer. De konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, karcinogent potentiale viser ingen speciel risiko for mennesker.

I reproduktionsforsøg har voriconazol vist sig at være teratogent hos rotter og embryotoksisk hos kaniner ved systemisk optagelse svarende til den, der ses ved terapeutiske doser hos mennesker. I undersøgelser af den præ- og postnatale udvikling hos rotter, forlængede voriconazol, ved en mindre optagelse end den, der ses ved terapeutiske doser hos mennesker, gestations- og fødselsvarigheden, medførte dystoci med heraf følgende maternal mortalitet, og reducerede den perinatale overlevelse af afkommet. Effekten på fødslen er sandsynligvis medieret af artsspecifikke mekanismer, der omfatter fald i østradiolniveauer, og svarer til det, der er observeret ved andre azol-antimykotika. Dyreforsøg viste ikke nedsat fertilitet hos han- og hunrotter efter eksponeringer svarende til dem, der opnås hos mennesker efter indgift af voriconazol i terapeutiske doser.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Tabletter

Lactosemonohydrat  
Pregelatineret stivelse  
Croscarmellosematrium  
Povidon  
Magnesiumstearat.

#### Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Lactosemonohydrat  
Triacetin

### 6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

### 6.3 Opbevaringstid

4 år.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PVC/aluminiumblister i kartoner med 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 eller 100 filmovertrukne tabletter eller enhedsdosis-PVC/aluminiumblister i pakningsstørrelser med 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1 eller 100 × 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/835/001-009

EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/835/010-018,

EU/1/13/835/025-030

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. maj 2013

Dato for seneste fornyelse: 8. februar 2018

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV  
ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk.7 i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**
  - Brochure med spørgsmål og svar til læger og sundhedspersonale om fototoksicitet, planocellulært karcinom og hepatisk toksicitet;
    - Vejlede læger og sundhedspersonale om de risici for fototoksicitet, planocellulært hudkarcinom og levertoksicitet, der er relateret til anvendelse af voriconazol.

- Give aktuelle anbefalinger til læger og sundhedspersonale om overvågning og håndtering af disse risici.
  - Påminde læger og sundhedspersonale om, at de skal benytte tjeklisten til læger og sundhedspersonale og patientadvarselskortet, samt oplyse om hvordan de kan skaffe flere eksemplarer.
- Tjekliste til læger og sundhedspersonale om fototoksicitet, planocellulært karcinom og hepatisk toksicitet:
    - Påminde læger og sundhedspersonale om de risici for fototoksicitet, planocellulært hudkarcinom og levertoksicitet, der rapporteres i forbindelse med anvendelse af voriconazol.
    - Give aktuelle anbefalinger til læger og sundhedspersonale om overvågning og håndtering af disse risici.
    - Påminde læger og sundhedspersonale om, at de skal drøfte risici for fototoksicitet/planocellulært hudkarcinom og levertoksicitet med patienter/omsorgspersoner, hvad de skal holde øje med, samt hvordan og hvornår de skal søge øjeblikkelig lægehjælp.
    - Påminde læger og sundhedspersonale om, at de skal udlevere et patientadvarselskort til patienten.
- Patientadvarselskort om fototoksicitet og planocellulært karcinom:
    - Påminde patienter om risikoen for fototoksicitet og planocellulært hudkarcinom.
    - Påminde patienter om, hvornår og hvordan de skal indberette relevante tegn og symptomer på fototoksicitet og hudcancer.
    - Påminde patienter om, at de skal tage skridt til at minimere risikoen for hudreaktioner og planocellulært hudkarcinom (ved at undgå udsættelse for direkte sollys og ved at bruge solcreme og tage beskyttende tøj på) og underrette læger og sundhedspersonale, hvis de oplever relevante hudabnormiteter.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON (blisterpakning for 50 mg filmovertrukne tabletter – pakning med 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 stk.)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter  
voriconazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg voriconazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 filmovertrukne tabletter  
10 filmovertrukne tabletter  
14 filmovertrukne tabletter  
20 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
50 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter  
10 × 1 filmovertrukne tabletter  
14 × 1 filmovertrukne tabletter  
28 × 1 filmovertrukne tabletter  
30 × 1 filmovertrukne tabletter  
56 × 1 filmovertrukne tabletter  
100 × 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Voriconazole Accord 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER (blisterfolie for 50 mg filmovertrukne tabletter (alle blisterpakninger))**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter  
voriconazol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON (blisterpakning for 200 mg filmovertrukne tabletter - pakning med 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 stk.)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter  
voriconazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 200 mg voriconazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat.  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 filmovertrukne tabletter  
10 filmovertrukne tabletter  
14 filmovertrukne tabletter  
20 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
50 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter  
10 x 1 filmovertrukne tabletter  
14 x 1 filmovertrukne tabletter  
28 x 1 filmovertrukne tabletter  
30 x 1 filmovertrukne tabletter  
56 x 1 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen før brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Voriconazole Accord 200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER (blisterfolie for 200 mg filmovertrukne tabletter (alle blisterpakninger))**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter  
voriconazol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter voriconazol

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Voriconazole Accord
3. Sådan skal du tage Voriconazole Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Voriconazole Accord indeholder det aktive stof voriconazol og er et middel mod svampeinfektioner. Det virker ved at dræbe eller stoppe væksten af de svampe, som forårsager infektioner.

Det bruges til behandling af patienter (voksne og børn over 2 år) med:

- invasiv aspergillose (en infektion forårsaget af *Aspergillus*-arter)
- infektion i blodet forårsaget af *Candida*-arter (candidæmi) hos patienter, der ikke har et lavt antal hvide blodlegemer
- alvorlige invasive infektioner med *Candida*-arter, når svampen er resistent over for fluconazol (et andet middel mod svampeinfektion)
- alvorlige svampeinfektioner forårsaget af *Scedosporium*- eller *Fusarium*-arter (to andre typer af svamp).

Voriconazole Accord er beregnet til patienter med forværrede og potentielt livstruende svampeinfektioner.

Forebyggelse af svampeinfektioner hos højrisikopatienter, der har fået en knoglemarvstransplantation.

Dette lægemiddel bør kun bruges under tilsyn af en læge.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Voriconazole Accord**

##### **Tag ikke Voriconazole Accord**

Hvis du er allergisk over for voriconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Det er meget vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager eller har taget andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept eller naturlægemidler.

Følgende typer lægemidler må ikke indtages under behandlingen med Voriconazole Accord:

- Terfenadin (lægemiddel mod allergi)
- Astemizol (lægemiddel mod allergi)
- Cisaprid (lægemiddel mod maveproblemer)
- Pimozid (lægemiddel mod psykiske sygdomme)
- Quinidin (lægemiddel mod uregelmæssig puls)
- Ivabradin (lægemiddel mod symptomer på kronisk hjertesvigt)
- Rifampicin (lægemiddel mod tuberkulose)
- Efavirenz (til behandling af hiv) i doser på 400 mg og derover en gang dagligt
- Carbamazepin (lægemiddel mod epilepsi og kramper)
- Phenobarbital (lægemiddel mod alvorlig søvnløshed og krampeanfald)
- Sekalealkaloider (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, som bruges mod migræne)
- Sirolimus (anvendes hos transplanterede patienter)
- Ritonavir (lægemiddel mod hiv) i doser på 400 mg og derover 2 gange dagligt
- Perikon (naturlægemiddel)
- Naloxegol (bruges til behandling af forstoppelse, der specifikt skyldes de smertestillende lægemidler, der kaldes opioider (f.eks. morfin, oxycodon, fentanyl, tramadol, kodein))
- Tolvaptan (bruges til behandling af lave niveauer af natrium (salt) i blodet (hyponatriæmi) eller til at bremse tabet af nyrefunktion hos patienter med polycystisk nyresygdom)
- Lurasidon (anvendes til behandling af depression)
- Venetplax (anvendes til behandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sygeplejersken, før du tager Voriconazole Accord, hvis:

- du har haft en allergisk reaktion over for andre azoler.
- du lider af eller har lidt af en leversygdom. Hvis du har en leversygdom, kan din læge ordinere en lavere dosis af Voriconazole Accord. Din læge vil også kontrollere din leverfunktion under behandling med Voriconazole Accord ved at tage blodprøver.
- du ved, at du har problemer i hjertemuskulaturen (kardiomyopati), uregelmæssig puls, langsom puls eller et unormalt elektrokardiogram (ekg), et såkaldt ”forlænget QTc-syndrom”.

Du skal helt undgå sollys og ophold i solen under behandlingen. Det er vigtigt at tildække huden og bruge solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF), da du kan være særlig følsom for solens UV-stråler. Disse forsigtighedsregler gælder også for børn.

Mens du er i behandling med Voriconazole Accord:

- Fortæl straks din læge, hvis du får
  - solskoldning
  - alvorligt hududslæt eller blærer
  - knoglesmerter.

Hvis du får skader på huden, som beskrevet ovenfor, vil lægen måske henvise dig til en hudlæge, som efter en undersøgelse muligvis beslutter, at det er vigtigt, at du går til regelmæssig kontrol. Der er en lille risiko for, at langvarig brug af Voriconazole Accord kan forårsage hudkræft.

Din læge vil tage blodprøver til vurdering af din lever- og nyrefunktion.

Fortæl det til lægen, hvis du udvikler tegn på "binyreinsufficiens", hvor binyrerne ikke producerer tilstrækkelige mængder af visse steroidhormoner, som f.eks. kortisol, som kan medføre symptomer som: kronisk eller langvarig træthed, muskelsvaghed, appetitløshed, vægttab, mavesmerter.

Kontakt lægen, hvis du udvikler tegn på ”Cushings syndrom”, hvor kroppen danner for meget af hormonet kortisol, hvilket kan medføre symptomer såsom: vægtstigning, fedtpukkel mellem skuldrene, måneansigt, mørkfarvning af huden på maven, lårene, brysterne og armene, tynd hud, øget tendens til blå mærker, højt blodsukker, øget hårvækst, øget svedtendens.



## Børn og unge

Voriconazole Accord må ikke gives til børn under 2 år.

## Brug af andre lægemidler sammen med Voriconazole Accord

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

Visse typer lægemidler kan påvirke virkningen af Voriconazole Accord, eller Voriconazole Accord kan påvirke virkningen af andre lægemidler, når det tages samtidig med Voriconazole Accord.

Fortæl det til lægen, hvis du tager følgende lægemidler, da behandling samtidig med Voriconazole Accord bør undgås, hvis det er muligt:

- Ritonavir (lægemiddel mod hiv) i doser på 100 mg 2 gange dagligt
- Glasdegib (medicin mod kræft) – hvis du har behov for at bruge begge lægemidler, vil din læge overvåge din hjerterytme hyppigt.

Fortæl det til lægen, hvis du tager følgende lægemidler, da behandling samtidig med Voriconazole Accord bør undgås, hvis det er muligt. Det kan være nødvendigt at justere voriconazol-dosis:

- Rifabutin (lægemiddel mod tuberkulose). Hvis du allerede er i behandling med rifabutin, er det nødvendigt at tage blodprøver samt være opmærksom på bivirkninger forbundet med rifabutin.
- Phenytoin (lægemiddel mod epilepsi). Hvis du allerede er i behandling med phenytoin, er det nødvendigt at måle mængden af phenytoin i dit blod under behandling med Voriconazole Accord og det kan være nødvendigt at justere dosis.

Fortæl det til lægen, hvis du tager følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt at justere dosis og kontrollere, om lægemidlet og/eller Voriconazole Accord stadig har den ønskede virkning:

- Warfarin og andre blodfortyndende lægemidler (f.eks. phenprocoumon, acenocoumarol; bruges til at nedsætte blodets evne til at størkne)
- Ciclosporin (anvendes hos transplanterede patienter)
- Tacrolimus (anvendes hos transplanterede patienter)
- Sulfonylurinstoffer (f.eks. tolbutamid, glipizid og glyburid) (lægemiddel mod diabetes)
- Statiner (f.eks. atorvastatin, simvastatin) (kolesterolsænkende lægemiddel)
- Benzodiazepiner (f.eks. midazolam, triazolam) (lægemidler mod alvorlig søvnløshed og stress)
- Omeprazol (lægemiddel mod mavesår)
- Orale præventionsmidler (hvis du tager Voriconazole Accord sammen med orale præventionsmidler, kan du få bivirkninger, såsom kvalme og menstruationsforstyrrelser)
- Vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) (lægemidler mod cancer)
- Tyrosinkinasehæmmere (f.eks. axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (bruges til behandling af kræft)
- Tretinoin (bruges til behandling af leukæmi)
- Indinavir og andre HIV-proteasehæmmere (lægemidler mod hiv)
- Non-nucleosid reverse transcriptase-hæmmere (f.eks. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (lægemidler mod hiv) (nogle doser af efavirenz kan IKKE tages på samme tid som Voriconazole Accord)
- Methadon (lægemiddel mod heroinmisbrug)
- Alfentanil og fentanyl samt andre korttidsvirkende opiat, såsom sufentanil (smertestillende lægemidler, der bruges ved operationer)
- Oxycodon og andre langtidsvirkende opiat, såsom hydrocodon (bruges mod moderate og stærke smerter)
- Non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (f.eks. ibuprofen og diclofenac) (bruges til behandling af smerter og betændelsestilstande)
- Fluconazol (bruges mod svampeinfektioner)
- Everolimus (bruges til behandling af fremskreden nyrekræft og hos patienter, der er blevet transplanteret)

- Letermovir (bruges til forebyggelse af sygdom forårsaget af cytomegalovirus (CMV) efter knoglemarvstransplantation)
- Ivacaftor: bruges til behandling af cystisk fibrose.
- Flucloxacillin (antibiotikum mod bakterieinfektioner)

### Graviditet og amning

Du må ikke tage Voriconazole Accord under graviditet, medmindre det er ordineret af din læge. Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du bruge sikker prævention. Kontakt straks din læge, hvis du bliver gravid, mens du tager Voriconazole Accord.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Voriconazole Accord kan forårsage sløring af synet eller ubehagelig lysfølsomhed. Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Kontakt din læge, hvis du oplever dette.

### Voriconazole Accord indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### Voriconazole Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 50 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 200 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage Voriconazole Accord

Tag altid Voriconazole Accord nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen fastlægger dosis for hver enkelt patient afhængig af vægt og infektionstype.

Den anbefalede dosis til voksne (også ældre patienter) er:

	Tabletter	
	Patienter på 40 kg og derover	Patienter under 40 kg
<b>Dosis i de første 24 timer</b> (Initialdosis)	400 mg hver 12. time i de første 24 timer	200 mg hver 12. time i de første 24 timer
<b>Dosis efter de første 24 timer</b> (Vedligeholdelsesdosis)	200 mg 2 gange dagligt	100 mg 2 gange dagligt

Afhængigt af hvordan behandlingen virker, vil lægen måske øge dosis til 300 mg 2 gange dagligt.

Lægen kan beslutte, at dosis skal nedsættes, hvis du har let til moderat skrumpelever.

## Brug til børn og unge

Den anbefalede dosis til børn og unge er følgende:

	Tabletter	
	Børn fra 2 år til under 12 år samt unge fra 12 til 14 år, der vejer mindre end 50 kg	Unge fra 12 til 14 år, der vejer 50 kg eller mere, samt alle unge over 14 år
<b>Dosis i de første 24 timer</b> (Initialdosis)	Behandlingen af barnet vil blive startet som en indsprøjtning.	400 mg hver 12. time i de første 24 timer
<b>Dosis efter de første 24 timer</b> (Vedligeholdelsesdosis)	9 mg/kg 2 gange dagligt (højst 350 mg 2 gange dagligt)	200 mg 2 gange dagligt

Afhængigt af hvordan behandlingen virker, vil lægen måske øge eller nedsætte dosis.

- Tabletterne må kun gives, hvis barnet er i stand til at sluge tabletterne.

Du skal tage tabletten mindst én time før eller én time efter et måltid. Tabletterne synkes hele sammen med vand.

Hvis du eller dit barn tager Voriconazole Accord til forebyggelse af svampeinfektioner, kan lægen stoppe behandlingen med Voriconazole Accord, hvis du eller dit barn får behandlingsrelaterede bivirkninger.

### Hvis du har taget for meget Voriconazole Accord-tabletter

Kontakt straks lægen eller skadestuen, hvis du har taget flere tabletter, end du har fået ordineret (eller hvis andre tager dine tabletter). Tag kartonen med Voriconazole Accord tabletter med. Hvis du har taget for meget Voriconazole Accord, kan du opleve unormal intolerance over for lys.

### Hvis du har glemt at tage Voriconazole Accord

Det er vigtigt, at du tager Voriconazole Accord-tabletter regelmæssigt på samme tidspunkt hver dag. Hvis du glemmer at tage en dosis, så tag næste dosis, når det er tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### Hvis du holder op med at tage Voriconazole Accord

Det er blevet påvist, at når man tager alle doser regelmæssigt, øges lægemidlets virkning. Derfor er det vigtigt, at du fortsætter med at tage Voriconazole Accord som beskrevet ovenfor, medmindre din læge beder dig stoppe behandlingen.

Fortsæt med at tage Voriconazole Accord indtil din læge siger, at du skal stoppe. Stop ikke behandlingen i utide, da din infektion muligvis ikke er kureret. Patienter med et nedsat immunsystem eller med alvorlige infektioner kan have behov for behandling i lang tid for at undgå, at infektionen kommer igen.

Når din læge stopper Voriconazole Accord-behandlingen, bør du ikke kunne mærke det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er milde og forbigående. Dog kan der forekomme alvorligere bivirkninger, hvor lægehjælp er nødvendig.

**Alvorlige bivirkninger – stop med at tage Voriconazole Accord og søg læge øjeblikkeligt**

- Udslæt
- Gulsot, ofte med hudkløe; ændringer i blodprøver for leverfunktion
- Voldsomme mavesmerter og feber pga. betændelse i bugspytkirtlen.

### Andre bivirkninger

#### Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Nedsat syn (ændring i synet såsom sløret syn, ændringer i farvesyn, unormal intolerance ved synsopfattelse af lys, farveblindhed, øjensygdom, lyscirkler, natteblindhed, gyngende syn, gnister, synsaura, nedsat synsskarphed, synsklarhed, tab af dele af det sædvanlige synsfelt, pletter for øjnene)
- Feber
- Udslæt
- Kvalme, opkastning, diarré
- Hovedpine
- Hævelse af arme og ben
- Mavesmerter
- Vejrtrækningsbesvær
- Forhøjede leverenzymmer.

#### Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Bihulebetændelse, betændelse i gummerne, kulderystelser, svaghed
- Lavt antal, herunder alvorligt, af visse typer røde (sometider immunrelateret) og/eller hvide blodlegemer (sometider med feber), lavt antal celler, som kaldes blodplader (trombocytter), der hjælper blodet med at størkne
- Lavt blodsukker, lavt indhold af kalium i blodet, lavt indhold af natrium i blodet
- Angst, depression, forvirring, uro, søvnløshed, hallucinationer
- Krampeanfald, rysten eller ukontrollerede muskelbevægelser, prikken eller unormal hudfornemmelse, øget muskelspænding, søvnighed, svimmelhed
- Blødning i øjet
- Forstyrrelser i hjerterytmen, herunder meget hurtig puls, meget langsom puls, besvimelse
- Lavt blodtryk, betændelsestilstand i en vene (som kan forbindes med dannelse af blodpropper)
- Akut vejrtrækningsbesvær, brystmerter, hævelser i ansigtet (mund, læber og området omkring øjnene), ophobning af væske i lungerne
- Forstoppelse, fordøjelsesbesvær, betændelse i læber
- Gulsot, leverbetændelse og leverskade
- Hududslæt, der kan medføre udbredt blæredannelse og afskalning af huden, og som er kendetegnet ved et fladt, rødt område på huden, der er dækket af små sammenflydende ujævnheder, hudrødme
- Kløe
- Hårtab
- Rygsmerter
- Nyresvigt, blod i urinen, ændringer i prøver for nyrefunktionen.

#### Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Influenzalignende symptomer, irritation og betændelse i mave-tarm-kanalen, betændelse i mave-tarm-kanalen, der forårsager diarré i forbindelse med antibiotika, betændelse i lymfekar
- Betændelse i den tynde hinde på indersiden af bugvæggen (bughinden)
- Forstørrede lymfekirtler (undertiden smertefuldt), knoglemarvssvigt, øget eosinofiltal
- Hæmning af binyrefunktionen, nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen
- Unormal hjernefunktion, Parkinson-lignende symptomer, nerveskade, som giver følelseløshed, smerter, prikkende eller brændende fornemmelse i hænder eller fødder
- Balance- eller koordinationsproblemer
- Hævelse af hjernen
- Dobbeltsyn, alvorlige øjentalstande, herunder smerter og betændelsestilstand i øjne og øjenlåg, unormale øjenbevægelser, beskadigelse af synsnerven, der medfører nedsat syn, hævelse af synsnervepapillen

- Nedsat følsomhed ved berøring
- Smagsforstyrrelser
- Problemer med hørelsen, ringen for ørerne, fornemmelse af, at alting drejer rundt
- Betændelse i visse indre organer, bugspytkirtlen og tolvfingertarmen, hævelse og betændelsestilstand i tungen
- Forstørret lever, leversvigt, problemer med galdeblæren, galdesten
- Ledbetændelse, betændelse i årenerne under huden (som kan forbindes med dannelse af blodpropper)
- Betændelsestilstand i nyrerne, proteiner i urinen, nyreskader
- Meget hurtig puls eller uregelmæssig hjerterytme, sommetider med uregelmæssige elektriske impulser
- Unormalt elektrokardiogram (EKG)
- Forhøjet kolesterol i blodet, forhøjet urinstof i blodet
- Allergiske hudreaktioner (undertiden alvorlige), herunder livstruende hudsygdom, der giver smertende blærer og sår på hud og slimhinder, især i munden, betændelse i huden, nældefeber, solskoldning eller kraftige hudreaktioner pga. lys eller solens stråler, hudrødme og hudirritation, rød eller violet misfarvning af huden, som kan være forårsaget af et lavt antal blodplader, eksem
- Reaktioner på infusionsstedet
- Overfølsomhedsreaktion eller overdreven immunreaktion.

Sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Øget funktion af skjoldbruskkirtlen
- Nedsat hjernefunktion, der er en alvorlig komplikation i forbindelse med leversygdom
- Tab af de fleste fibre i synsnerven, uklar hornhinde, ufrivillige øjenbevægelser
- Blæreformet eksem pga. lysfølsomhed
- Lidelse, hvor kroppens immunsystem angriber dele af det perifere nervesystem
- Problemer med hjerterytmen eller -ledning (sometider livstruende)
- Livstruende allergisk reaktion
- Forstyrrelse i blodets evne til at størkne
- Allergiske hudreaktioner (undertiden alvorlige), herunder hurtig hævelse (ødem) i huden, underhuden, slimhinder og vævet under slimhinderne, kløende eller ømme pletter af tyk, rød hud med sølvfarvede hudskæl, irritation i hud og slimhinder, livstruende hudtilstand, der får store dele af overhuden, det yderste hudlag, til at løsnes fra hudlagene nedenunder.
- Små, tørre, skællede hudpletter, af og til fortykket med hård eller horn-lignende hud.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Fregner og pigmentpletter.

Andre betydelige bivirkninger, hvis hyppighed ikke er kendt, men som lægen straks skal informeres om:

- Hudkræft
- Betændelse i vævet omkring knoglerne
- Røde, skællede pletter eller ringformede hudlæsioner, der kan være symptomer på den autoimmune sygdom, som kaldes kutan lupus erythematosus.

Da Voriconazole Accord påvirker lever og nyre, vil din læge tage blodprøver for at kontrollere lever- og nyrefunktionen. Du skal kontakte lægen, hvis du får mavesmerter, eller hvis din afføring får en anden konsistens.

Der er set tilfælde af hudkræft hos patienter, der blev behandlet med Voriconazole Accord igennem længere tid.

Solskoldning eller kraftig hudreaktion pga. lys eller solens stråler blev hyppigere set hos børn. Hvis du eller dit barn udvikler hudlidelser, kan lægen henvise dig til en hudspecialist, som efter konsultation kan beslutte, at det er vigtigt, at du eller dit barn tilses regelmæssigt. Forhøjede leverenzymmer er også set oftere hos børn.

Hvis bivirkningerne fortsætter eller er generende, skal du kontakte lægen.

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke Voriconazole Accord efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Voriconazole Accord indeholder:**

- Aktivt stof: voriconazol.  
Hver tablet indeholder enten 50 mg voriconazol (Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter) eller 200 mg voriconazol (Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, pregelatineret stivelse, croscarmellosenatrium, povidon og magnesiumstearat, der udgør tabletkernen – og hypromellose, titandioxid (E171), lactosemonohydrat og triacetin, der udgør filmovertrukket (se pkt. 2, Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter eller Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter indeholder lactose og natrium).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter er hvide til råhvide, runde, filmovertrukne tabletter, ca. 7,0 mm i diameter, præget med "V50" på den ene side og glatte på den anden side.

Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter er hvide til råhvide, ovale, filmovertrukne tabletter, ca. 15,6 mm lange og 7,8 mm brede, præget med "V200" på den ene side og glatte på den anden side.

Voriconazole Accord 50 mg filmovertrukne tabletter og Voriconazole Accord 200 mg filmovertrukne tabletter fås i pakninger med 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 og 100 stk. eller i pakninger med enhedsdosisblister (PVC/aluminium) indeholdende 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1 eller 100 × 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

## **Fremstiller**

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

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

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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt i {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.