

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 200 mg vorikonazol.

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 217,6 mg natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til infusjonsvæske)

Hvit til off-white, lyofilisert (frysetørret) kake.

Den rekonstituerte væskens pH er 4,0 til 7,0.

Osmolalitet: 500 ± 50 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Behandling

Voksne

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning, skal kun brukes intravenøst. Orale doseringsformer av vorikonazol er tilgjengelig hos andre produsenter.

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

Detaljert informasjon om anbefalt dosering gis i følgende tabell:

	Intravenøst	Oral*	
		<i>Pasienter på 40 kg og mer**</i>	<i>Pasienter under 40 kg**</i>
Startdoseregime (de første 24 timene)	6 mg/kg hver 12. time	400 mg hver 12. time	200 mg hver 12. time
Vedlikeholdsdose (etter de første 24 timene)	4 mg/kg to ganger daglig	200 mg to ganger daglig	100 mg to ganger daglig

*Orale doseringsformer av vorikonazol er tilgjengelig hos andre produsenter

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

Behandlingens varighet

Behandlingstiden bør være kortest mulig, avhengig av pasientens kliniske og mykologiske respons. Langtidseksponering for vorikonazol ut over 180 dager (6 måneder) krever grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosejustering (voksne)

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

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

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

Ved bruk som profylakse, se nedenfor.

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

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

Anbefalt doseringsregime er som følger:

	Intravenøst	Oral*
Startdoseregime (de første 24 timene)	9 mg/kg hver 12. time	Ikke anbefalt

Vedlikeholdsdose (etter de første 24 timene)	8 mg/kg to ganger daglig	9 mg/kg to ganger daglig (en maksimal dose på 350 mg to ganger daglig)
---	--------------------------	---

*Orale doseringsformer av vorikonazol er tilgjengelig hos andre produsenter

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

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

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

Vorikonazol doseres som til voksne.

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

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

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

Profylakse hos voksne og barn

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

Dosering

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

Profylaksens varighet

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

Bruk av vorikonazol til profylakse utover 180 dager (6 måneder) krever grundig vurdering av nytte/risiko-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Følgende instruksjoner gjelder både for behandling og profylakse.

Dosejustering

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

Dosejusteringer ved samtidig administrasjon

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

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) akkumuleres det intravenøse hjelpestoffet SBECD. Oral behandling med vorikonazol bør fortrinnsvis anbefales til disse pasientene, dersom man ikke etter en nytte-risiko-vurdering finner det berettiget å administrere vorikonazol intravenøst. I slike tilfeller bør man kontrollere serumkreatininnivåene nøye, og dersom en økning inntreffer bør man vurdere å endre til oral administrering av vorikonazol (se pkt. 5.2).

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

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

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

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

Samtidig administrering med sirolimus, da vorikonazol sannsynligvis vil øke plasmakonsentrasjonen av sirolimus betydelig (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med Johannesurt (prikkperikum) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

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

Behandlingsvarighet

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

Hjerte/kar

Vorikonazol har vært assosiert med forlengelse av QTc-intervallet. Sjeldne tilfeller av *torsades de pointes* har forekommet hos pasienter som behandles med vorikonazol, og som har risikofaktorer i anamnesen, som kardiotoxisk kjemoterapi, kardiomyopati, hypokalemi og samtidig bruk av andre legemidler som kan ha vært medvirkende.

Vorikonazol skal administreres med forsiktighet til pasienter med potensielle proarytmiske tilstander, som f.eks.:

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

Levertoksisitet

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

har forekommet hos pasienter uten andre identifiserbare risikofaktorer. Nedsatt leverfunksjon har vanligvis vært reversibel ved seponering (se pkt. 4.8).

Kontroll av leverfunksjon

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

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

Kontroll av leverfunksjonen skal gjennomføres hos både barn og voksne.

Alvorlige dermatologiske bivirkninger

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

Langtidsbehandling

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

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

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

Synsbivirkninger

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

Renale bivirkninger

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

Kontroll av nyrefunksjon

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

Kontroll av pankreasfunksjon

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

Pediatrik populasjon

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

- Alvorlige dermatologiske bivirkninger (inkludert SCC)

Hyppigheten av fototoksisitetsreaksjoner er høyere i den pediatrike populasjonen. Ettersom det er rapportert en utvikling mot SCC, er strenge tiltak for lysbeskyttelse sterkt anbefalt i denne pasientgruppen. Hos barn som opplever fotoaldringsskader som f.eks. lentiginer eller efelider, anbefales det å unngå sol. Pasientene bør ha dermatologisk oppfølging, selv etter seponering av behandlingen.

Profylakse

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

Fenytoin (CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor)

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

Efavirenz (CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat)

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

Rifabutin (potent CYP450-induktor)

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

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

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

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

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

Metadon (CYP3A4-substrat)

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

Korttidsvirkende opiat (CYP3A4-substrat)

Reduksjon i doseringen av alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat med struktur som ligner alfentanil og som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. sulfentanil), bør vurderes når de administreres samtidig med vorikonazol (se pkt. 4.5). Ettersom halveringstiden for alfentanil blir firedoblet når alfentanil gis samtidig med vorikonazol, og samtidig bruk av vorikonazol og fentanyl resulterte i en økning i gjennomsnittlig AUC 0-∞ for fentanyl i en uavhengig publisert studie, kan hyppig monitorering for opiat-assosierte bivirkninger (inkludert en forlenget periode med respirasjonsovervåking) være nødvendig.

Langtidsvirkende opiat (CYP3A4-substrat)

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

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

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 217,6 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 10,9% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Vorikonazol skal administreres med forsiktighet til pasienter som samtidig bruker legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet. Dersom det i tillegg er potensiale for at vorikonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av substanser som metaboliseres via CYP450-isoenzymene (noen antihistaminer, kinidin, cisaprid, pimozid), er samtidig administrering kontraindisert (se nedenfor og pkt. 4.3).

Interaksjonstabell

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

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

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin og terfenadin <i>[CYP3A4-substrater]</i>	Ikke studert, men økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene kan føre til QTc-forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital, mefobarbital) <i>[potente CYP450-induktorer]</i>	Ikke studert, men karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater vil sannsynligvis gi signifikant reduksjon av vorikonazol plasmakonsentrasjon	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Efavirenz (en non-nukleosid, revers transkriptasehemmer) <i>[CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat]</i> Efavirenz 400 mg én gang daglig, administrert sammen med vorikonazol 200 mg to ganger daglig*	Efavirenz C_{max} \uparrow 38 % Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 44 % Vorikonazol C_{max} \downarrow 61 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 77 % Sammenlignet med efavirenz	Bruk av standard doser med vorikonazol og efavirenz i doser på 400 mg én gang daglig eller høyere er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Efavirenz 300 mg én gang daglig, administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig*	600 mg én gang daglig, Efavirenz $C_{max} \leftrightarrow$ Efavirenz $AUC_{\tau} \uparrow 17 \%$ Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{max} \uparrow 23 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 7 \%$	Vorikonazol kan administreres sammen med efavirenz dersom vorikonazol vedlikeholdsdose økes til 400 mg to ganger daglig og dosen med efavirenz reduseres til 300 mg én gang daglig. Når behandling med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til startdosen med efavirenz (se pkt. 4.2 og 4.4).
Ergotalkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin) <i>[CYP3A4-substrater]</i>	Ikke studert, men vorikonazol vil sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider og føre til ergotisme.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Rifabutin <i>[potent CYP450-induktor]</i> 300 mg én gang daglig 300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 350 mg to ganger daglig)* 300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*	Vorikonazol $C_{max} \downarrow 69 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 78 \%$ Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{max} \downarrow 4 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 32 \%$ Rifabutin $C_{max} \uparrow 195 \%$ Rifabutin $AUC_{\tau} \uparrow 331 \%$ Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{max} \uparrow 104 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 87 \%$	Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin skal unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen. Vedlikeholdsdosen av vorikonazol kan økes til 5 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller fra 200 mg til 350 mg oralt to ganger daglig (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig hos pasienter som veier mindre enn 40 kg) (se pkt. 4.2). Nøye overvåkning av full differensialtelling av blod og bivirkninger av rifabutin (f.eks. uveitt) anbefales når rifabutin administreres sammen med vorikonazol.
Rifampicin (600 mg én gang daglig) <i>[potent CYP450-induktor]</i>	Vorikonazol $C_{max} \downarrow 93 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 96 \%$	Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Ritonavir (proteasehemmer) <i>[potent CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat]</i>		
Høy dose (400 mg to ganger daglig)	Ritonavir C_{max} og AUC_{τ} \leftrightarrow Vorikonazol C_{max} \downarrow 66 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 82 %	Samtidig administrering av vorikonazol og høye doser ritonavir (400 mg eller høyere to ganger daglig) er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Lav dose (100 mg to ganger daglig)*	Ritonavir C_{max} \downarrow 25 % Ritonavir AUC_{τ} \downarrow 13 % Vorikonazol C_{max} \downarrow 24 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 39 %	Samtidig administrering av vorikonazol og lav dose ritonavir (100 mg to ganger daglig) skal unngås med mindre en vurdering av nytte/risiko hos pasienten forsvarer bruk av vorikonazol.
Johannesurt (prikkperikum) <i>[CYP450-induktor, P-gp- induktor]</i> 300 mg tre ganger daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg enkeltdose)	I en uavhengig, publisert studie, Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ \downarrow 59 %	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Everolimus <i>(CYP3A4-substrat, P-gp- substrat)</i>	Selv om det ikke er studert, er vorikonazol forventet å føre til signifikant økning i everolimus plasmakonsentrasjoner.	Samtidig administrering av vorikonazol med everolimus anbefales ikke, da vorikonazol forventes å føre til signifikant økning i everolimus- konsentrasjoner (se pkt. 4.4).
Flukonazol (200 mg én gang daglig) <i>[CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hemmer]</i>	Vorikonazol C_{max} \uparrow 57 % Vorikonazol AUC_{τ} \uparrow 79 % Flukonazol C_{max} Ikke kjent Flukonazol AUC_{τ} Ikke kjent	Det er ikke kjent hvilken dose- reduksjon og/eller doserings- hyppighet av vorikonazol og flukonazol som vil eliminere denne effekten. Det anbefales å monitorere for vorikonazol- assosierte bivirkninger hvis vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.
Fenytoin <i>[CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor]</i>		
300 mg én gang daglig	Vorikonazol C_{max} \downarrow 49 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 69 %	Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin bør unngås dersom nyten ikke oppveier risikoen. Nøye monitorering av plasmanivåene av fenytoin anbefales.

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*	Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	Fenytoin kan gis samtidig med vorikonazol hvis vedlikeholds- dosen av vorikonazol økes til 5 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller fra 200 mg til 400 mg oralt to ganger daglig (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig hos pasienter som veier mindre enn 40 kg) (se pkt. 4.2).
Antikoagulerende midler Warfarin (30 mg enkeltdose, administrert sammen med 300 mg vorikonazol to ganger daglig) <i>[CYP2C9-substrat]</i> Andre orale kumariner (f.eks. fenprokumon, acenokumarol) <i>[CYP2C9- og CYP3A4- substrater]</i>	Maksimalt ble det sett en dobling av protrombintid. Selv om det ikke er studert, er det sannsynlig at vorikonazol gir økt plasmakonsentrasjon av kumariner, noe som kan føre til økning av protrombintid.	Nøye monitorering av protrombintid eller andre passende antikoagulasjonstester anbefales, og dosen med antikoagulantika bør justeres ved behov.
Benzodiazepiner (f.eks. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[CYP3A4-substrater]</i>	Selv om det ikke er undersøkt klinisk, vil vorikonazol trolig øke plasmakonsentrasjonene av benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 og føre til en forlenget sedativ effekt.	Dosereduksjon av benzodiazepiner bør vurderes.

Legemiddel [Mekanisme for interaksjon]	Interaksjon Geometriske gjennomsnitts- endringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<p>Immunsuppressiva [CYP3A4-substrater] Sirolimus (2 mg enkeltdose)</p> <p>Ciklosporin (hos stabile nyretransplanterte pasienter som fikk kontinuerlig behandling med ciklosporin)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg enkeltdose)</p>	<p>I en uavhengig, publisert studie, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 ganger økning Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 ganger økning</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_t ↑ 221 %</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol og sirolimus er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Når behandling med vorikonazol initieres hos pasienter som allerede får ciklosporin, anbefales det at ciklosporindosen halveres og at ciklosporinnivåene følges nøye. Økte nivåer av ciklosporin er blitt assosiert med nefrotoksisitet. <u>Når vorikonazol seponeres, må ciklosporinnivåene følges nøye og dosen økes ved behov.</u></p> <p>Når behandling med vorikonazol initieres hos pasienter som allerede får takrolimus, anbefales det at takrolimusdosen reduseres til en tredjedel av den opprinnelige dosen og at takrolimusnivåene følges nøye. Økte nivåer av takrolimus er blitt assosiert med nefrotoksisitet. <u>Når vorikonazol seponeres, må takrolimusnivåene følges nøye og dosen økes ved behov.</u></p>
<p>Langtidsvirkende opiatier [CYP3A4 substrater] Oksykodon (10 mg enkeltdose)</p>	<p>I en uavhengig, publisert studie, Oksykodon C_{max} ↑ 1,7 ganger økning Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 ganger økning</p>	<p>Dosereduksjon av oksykodon og andre langtidsvirkende opiatier som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. hydrokodon) bør vurderes. Hyppig monitorering for bivirkninger assosiert med opiatier kan være nødvendig.</p>
<p>Metadon (32-100 mg én gang daglig) [CYP3A4 substrat]</p>	<p>R-metadon (aktiv) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktiv) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUC_{τ} ↑ 103 %</p>	<p>Hyppig monitorering av bivirkninger og toksisitet relatert til metadon, inkludert forlengelse av QTc-intervallet, anbefales. Dosereduksjon av metadon kan være nødvendig.</p>
<p>Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs)</p>		

Legemiddel <i>[Mekanisme for interaksjon]</i>	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>[CYP2C9-substrater]</i> Ibuprofen (400 mg enkeltdose) Diklofenak (50 mg enkeltdose)	S-Ibuprofen C _{max} ↑ 20 % S-Ibuprofen AUC _{0-∞} ↑ 100 % Diklofenak C _{max} ↑ 114 % Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78 %	Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.
Omeprazol (40 mg én gang daglig)* <i>[CYP2C19-hemmer, CYP2C19- og CYP3A4-substrat]</i>	Omeprazol C _{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC _τ ↑ 280 % Vorikonazol C _{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 41 % Andre protonpumpehemmere som er CYP2C19-substrater kan også hemmes av vorikonazol; dette kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Ingen dosejustering av vorikonazol anbefales. Når vorikonazol gis til pasienter som allerede får omeprazoldoser på 40 mg eller mer, anbefales det at omeprazoldosen halveres.
Orale antikonseptiva* <i>[CYP3A4-substrat, CYP2C19-hemmer]</i> Noretisteron/etinyløstradiol (1 mg/0,035 mg én gang daglig)	Etinyløstradiol C _{max} ↑ 36 % Etinyløstradiol AUC _τ ↑ 61 % Noretisteron C _{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC _τ ↑ 53 % Vorikonazol C _{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 46 %	Monitorering for bivirkninger relatert til orale antikonseptiva, samt bivirkninger relatert til vorikonazol, anbefales.
Korttidsvirkende opiat <i>[CYP3A4-substrater]</i> Alfentanil (20 mikrogram/kg enkeltdose, gitt samtidig med nalokson) Fentanyl (5 mikrogram/kg enkeltdose)	I en uavhengig, publisert studie, Alfentanil AUC _∞ ↑ 6 ganger økning I en uavhengig, publisert studie, Fentanyl AUC _∞ ↑ 1,34 ganger økning	Dosereduksjon av alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat med lignende struktur som alfentanil, og som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. sufentanil), bør vurderes. Utvidet og hyppig monitorering for respirasjonsdepresjon og andre opiat-assosierte bivirkninger anbefales.
Statiner (f.eks. lovastatin) <i>[CYP3A4-substrater]</i>	Selv om det ikke er klinisk undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av statiner som metaboliseres via CYP3A4, noe som kan føre til rhabdomyolyse.	Dosereduksjon av statiner bør vurderes.
Sulfonylureapreparater (f.eks. tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[CYP2C9-substrater]</i>	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av sulfonylurea og forårsake hypoglykemi.	Nøye monitorering av blodsukkeret anbefales. Dosereduksjon av sulfonylurea bør vurderes.
Vinkaalkaloider (f.eks. vinkristin og vinblastin) <i>[CYP3A4-substrater]</i>	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmanivåene av vinkaalkaloider og føre til nevrotoksitet.	Dosereduksjon av vinkaalkaloider bør vurderes.

Legemiddel [<i>Mekanisme for interaksjon</i>]	Interaksjon Geometriske gjennomsnittsendringer (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Andre HIV proteasehemmere (f.eks. sakinavir, amprenavir og nelfinavir)* [<i>CYP3A4-substrater og -hemmere</i>]	Ikke klinisk undersøkt. <i>In vitro</i> -studier viser at vorikonazol kan hemme metabolismen av HIV proteasehemmere, samt at metabolismen av vorikonazol kan hemmes av HIV proteasehemmere.	Nøye monitorering med tanke på legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
Andre ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTI-er) (f.eks. delavirdin, nevirapin)* [<i>CYP3A4-substrater, -hemmere eller CYP450-induktorer</i>]	Ikke klinisk undersøkt. <i>In vitro</i> -studier viser at metabolismen av vorikonazol kan hemmes av NNRTI-er, samt at vorikonazol kan hemme metabolismen av NNRTI-er. Disse funnene tyder på at metabolismen av vorikonazol kan induseres av en NNRTI.	Nøye monitorering med tanke på legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
Cimetidin (400 mg to ganger daglig) [<i>ikke-spesifikk CYP450-hemmer, og øker gastrisk pH</i>]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Ingen dosejustering
Digoksin (0,25 mg én gang daglig) [<i>P-gp-substrat</i>]	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering
Indinavir (800 mg tre ganger daglig) [<i>CYP3A4-hemmer og -substrat</i>]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering
Makrolidantibiotika Erytromycin (1 g to ganger daglig) [<i>CYP3A4-hemmer</i>] Azitromycin (500 mg én gang daglig)	Vorikonazol C_{max} og AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} og AUC_{τ} ↔ Effekten av vorikonazol på erytromycin eller azitromycin er ikke kjent.	Ingen dosejustering
Mykofenolsyre (1 g enkeltdose) [<i>UDP-glukuronyltransferasesubstrat</i>]	Mykofenolsyre C_{max} ↔ Mykofenolsyre AUC_t ↔	Ingen dosejustering
Prednisolon (60 mg enkeltdose) [<i>CYP3A4-substrat</i>]	Prednisolon C_{max} ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosejustering
Ranitidin (150 mg to ganger daglig) [<i>øker gastrisk pH</i>]	Vorikonazol C_{max} og AUC_{τ} ↔	Ingen dosejustering

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Kvinner i fertil alder

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Voriconazole Hikma har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det kan forårsake forbigående og reversible synsdringer, som uklarhet, endret/økt synsmottagelighet og/eller fotofobi. Pasienter må unngå potensielt farlige oppgaver, som å kjøre bil eller betjene maskiner hvis disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til vorikonazol hos voksne er basert på en integrert sikkerhetsdatabase med mer enn 2000 personer (inkludert 1603 voksne pasienter i kliniske studier) og ytterligere 270 voksne i profylaktiske studier. Dette representerer en heterogen populasjon, med pasienter med maligne blodsykdommer, HIV-infiserte pasienter med øsofagal candidiasis og refraktære sopp-infeksjoner, ikke-nøytropene pasienter med candidemi eller aspergillose og friske frivillige.

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

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

Bivirkningstabell

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

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger rapportert hos pasienter som mottar vorikonazol

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		sinusitt	pseudomembranøs kolitt		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)					plateepitelkarsinom*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		agranulocytose ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi	beinmargssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminert intravaskulær koagulasjon	
Forstyrrelser i immunsystemet			hypersensitivitet	anafylaktoid reaksjon	
Endokrine sykdommer			binyrebarksvikt, hypotyreose	hypertyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	perifert ødem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremia			
Psykiatriske lidelser		depresjon, hallusinasjoner, angst, søvnløshet, agitasjon, forvirring			
Nevrologiske sykdommer	hodepine	kramper, synkope, tremor, hypertoni ³ , parestesier, søvnighet, svimmelhet	hjerneødem, encefalopati ⁴ , ekstrapyramidal forstyrrelse ⁵ , perifer nevropati, ataksi, hypoestesi, smaksforstyrrelser	lever-encefalopati, Guillain-Barré-syndrom, nystagmus	
Øyesykdommer	synsforstyrrelser ⁶	retinablødning	sykdom i synsnerven ⁷ , papilleødem ⁸ , okulogyre kriser, diplopi, skleritt, blefaritt	optisk atrofi, fordunkling av kornea	
Sykdommer i øre og labyrint			hypoakusis, vertigo, tinnitus		

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Hjerte-sykdommer		supraventrikulær arytmi, takykardi, bradykardi	ventrikkelflimmer, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi, forlenget QT-intervall, supraventrikulær takykardi	torsades de pointes, total AV-blokk, grenblokk, nodal rytme	
Karsykdommer		hypotensjon, flebitt	tromboflebitt, lymfangitt		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	pustevansker ⁹	akutt lungesviktsyndrom (ARDS), lungeødem			
Gastro-intestinale sykdommer	diaré, oppkast, buksmerter, kvalme	keilitt, dyspepsi, forstoppelse, gingivitt	peritonitt, pankreatitt, tungeødem, duodenitt, gastroenteritt, glossitt		
Sykdommer i lever og galleveier	unormal leverfunksjonsprøve	gulsott, kolestatisk gulsott, hepatitt ¹⁰	leversvikt, forstørret lever, kolecystitt, kolelitiasis		
Hud- og underhuds-sykdommer	utslett	eksfoliativ dermatitt, alopesi, makulopapulært utslett, pruritus, erytem	Stevens-Johnson syndrom, fototoksisitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatitt, papulært utslett, makulært utslett, eksem	toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem, aktinisk keratose*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, legemiddel-utslett	kutan lupus erythematosus*, efelider*, lentigo*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		ryggsmert	artritt		periostitt*
Sykdommer i nyre og urinveier		akutt nyresvikt, hematuria	tubulær nyrenekrose, proteinuri, nefritt		

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi	brystsmerter, ansiktsødem ¹¹ , asteni, frysninger	reaksjon på infusjonsstedet, influensalignende sykdom		
Undersøkelser		økt kreatinin i blod	økt urea i blod, økt kolesterol i blod		

*Bivirkninger sett ved bruk etter markedsføring.

¹ Inkluderer febril nøytropeni og nøytropeni.

² Inkluderer primær immun trombocytopeni.

³ Inkluderer nakkestivhet og tetani.

⁴ Inkluderer hypoksisk-iskemisk encefalopati og metabolsk encefalopati.

⁵ Inkluderer akatisi og parkinsonisme.

⁶ Se avsnittet "Synsforstyrrelser" i pkt. 4.8.

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

⁸ Se pkt. 4.4.

⁹ Inkluderer dyspné og funksjonsdyspné.

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

¹¹ Inkluderer periorbitalt ødem, leppeødem og ødem i munnen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Synsforstyrrelser

I kliniske studier var synsforstyrrelser (inkludert uklart syn, fotofobi, kloropsi, kromatopsi, fargeblindhet, cyanopsi, øyesykdom, regnbuesyn, nattblindhet, oscillopsi, fotopsi, flimmerskotom, redusert synsskarphet, visuell lyshet, synsfeltdefekter, mouches volantes/vitreous floaters og xantopsi) med vorikonazol svært vanlig. Disse synsforstyrrelsene var forbigående og fullt reversible, og hos de fleste opphørte de spontant innen 60 minutter. Ingen klinisk signifikante langtidseffekter ble observert. Det ble vist at reaksjonen svekkes etter gjentatte doser vorikonazol. Synsforstyrrelsene var vanligvis milde, resulterte sjelden i seponering og har ikke vært assosiert med langvarige følger. Synsforstyrrelser kan assosieres med høyere plasmakonsentrasjoner og/eller doser.

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

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

Hudreaksjoner

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

Hvis pasienter får utslett skal de monitoreres nøye og Voriconazole Hikma seponeres hvis utslettet utvikler seg videre. Fotosensitivitetsreaksjoner som efelider, lentigo og aktinisk keratose er observert, spesielt ved langtidsbehandling (se også pkt. 4.4).

Det har vært rapportert om plateepitelkarsinom i hud hos pasienter behandlet med vorikonazol i lengre perioder, mekanismen er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Leverfunksjonsprøver

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

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

Infusjonsrelaterte bivirkninger

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

Profylakse

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

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

Det er ingen kjent antidot til vorikonazol.

Vorikonazol fjernes ved hemodialyse med en clearance på 121 ml/min. Hjelpstoffet SBECD fjernes ved hemodialyse med en clearance på 55 ml/min. Ved en overdose kan hemodialyse bidra til å fjerne vorikonazol og SBECD fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazoliderivater, ATC-kode: J02AC03

Virkningsmekanisme

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

Andre soppinfeksjoner som er behandlet (ofte med enten partiell eller fullstendig respons) omfatter isolerte tilfeller av *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*,

Cladosporium spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. inkludert *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. inkludert *T. beigelii*-infeksjoner.

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

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

Brytningspunkter

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

Artene som mest hyppig er involvert i å forårsake infeksjoner hos mennesker, er *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* og *C. krusei*. Alle disse har vanligvis minste hemmende konsentrasjon-verdier/MIC ("Minimal Inhibitory Concentration") på mindre enn 1 mg/l for vorikonazol.

In vitro-aktiviteten til vorikonazol mot *Candida*-arter er imidlertid ikke ensartet. Spesifikt, for *C. glabrata* er MIC for vorikonazol proporsjonalt høyere for flukonazol-resistente isolater, enn for flukonazol-følsomme isolater. Man bør derfor alltid forsøke å identifisere *Candida* ned på artsnivå. Hvis antifungal følsomhetstesting er tilgjengelig, kan MIC-resultatene tolkes ved å bruke kriterier for brytningspunkter ("breakpoints") som er etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST brytningspunkter

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

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

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

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

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

Klinisk erfaring

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

Aspergillus-infeksjoner – effekt på aspergillosepasienter med dårlig prognose

Vorikonazol har *in vitro* fungicid effekt mot *Aspergillus* spp. Effekten og den økte overlevelse med vorikonazol mot konvensjonell amfotericin B i den primære behandling av akutt invasiv aspergillose, ble vist i en åpen, randomisert, multisenter-studie med 277 immunkompromitterte pasienter som ble behandlet i 12 uker. Vorikonazol ble administrert intravenøst med en startdose på 6 mg/kg hver 12. time de første 24 timene, etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 4 mg/kg hver 12. time i minimum syv dager. Behandlingen kunne deretter byttes til oral formulering med dosering på 200 mg hver 12. time. Median varighet av behandling med vorikonazol i.v. var 10 dager (fra 2–85 dager). Etter behandling med vorikonazol i.v., var median varighet av behandling med oral vorikonazol 76 dager (fra 2–232 dager).

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

Denne studien bekrefter funn fra en tidligere, prospektiv studie med positivt resultat hos pasienter med risikofaktorer for en dårlig prognose, inkludert transplantat-mot-vert-reaksjoner, og især cerebrale infeksjoner (normalt assosiert med nesten 100 % mortalitet).

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

Candidemi hos ikke-nøytropene pasienter

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

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

Tidspunkt	vorikonazol (N = 248)	Amfotericin B → flukonazol (N = 122)
Endt behandling	178 (72 %)	88 (72 %)

2 uker etter endt behandling	125 (50 %)	62 (51 %)
6 uker etter endt behandling	104 (42 %)	55 (45 %)
12 uker etter endt behandling	104 (42 %)	51 (42 %)

Alvorlige refraktære *Candida*-infeksjoner

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

Scedosporium- og *Fusarium*-infeksjoner

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

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

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

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

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

Vorikonazol ble sammenlignet med itraconazol som primærprofylakse i en åpen, komparativ multisenterstudie av voksne og ungdom med allogent HSCT uten tidligere påvist eller sannsynlig IFI. Suksess ble definert som evnen til å fortsette profylakse med studielegemidlet i 100 dager etter HSCT (uten avbrudd på >14 dager) og overlevelse uten påvist eller sannsynlig IFI i 180 dager etter HSCT. Den modifiserte "intent-to-treat"-gruppen (MITT-gruppen) inkluderte 465 mottakere av allogent HSCT der 45 % av pasientene hadde AML. Av alle pasientene gjennomgikk 58 % myeloablative kondisjonering. Profylakse med studielegemidlet ble startet umiddelbart etter HSCT: 224 fikk vorikonazol og 241 fikk itraconazol. Median varighet av profylakse med studielegemidlet var 96 dager for vorikonazol og 68 dager for itraconazol i MITT-gruppen.

Suksessrater og andre sekundære endepunkter er presentert i tabellen nedenfor:

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

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

* Primært endepunkt for studien

** Forskjell i proporsjoner, 95 % CI og p-verdier oppnådd etter justering for randomisering

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

AML

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

* Primært endepunkt for studien

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

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

Myeloablative kondisjonering

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

* Primært endepunkt for studien

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

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

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

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

Behandlingens varighet

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

Pediatrik populasjon

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

Kliniske studier som undersøker QTc-intervallet

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

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

Distribusjon

Distribusjonsvolum for vorikonazol ved steady state er anslått til 4,6 l/kg, noe som tyder på utstrakt distribusjon i vev. Plasmaproteinbindingen er anslått til 58 %. Prøver av cerebrospinalvæske fra 8

pasienter i et "compassionate use"-program ga påviselige vorikonazol konsentrasjoner hos alle pasientene.

Biotransformasjon

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

Den inter-individuelle variabiliteten av vorikonazols farmakokinetikk er stor.

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

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

Eliminasjon

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

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

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

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

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

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

Eldre

I en oral flerdosestudie, var C_{\max} og AUC_{τ} hos friske eldre menn (≥ 65 år) henholdsvis 61 % og 86 % høyere, enn for friske unge menn (18–45 år). Ingen signifikante forskjeller i C_{\max} og AUC_{τ} ble observert mellom friske eldre kvinner (≥ 65 år) og friske unge kvinner (18–45 år).

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (serumkreatininnivåer > 2,5 mg/dl), skjer en akkumulering av det intravenøse hjelpestoffet, SBECD (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

I en oral flerdosestudie var AUC_t lik hos pasienter med moderat levercirrhose (Child-Pugh B) som fikk en vedlikeholdsdose på 100 mg to ganger daglig og hos pasienter med normal leverfunksjon som fikk 200 mg to ganger daglig. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering med vorikonazol indikerte at leveren var målorganet. Hepatotoksisitet inntraff ved plasmakonsentrasjoner tilsvarende de man oppnår ved terapeutiske doser hos mennesker, som med andre antimykotiske legemidler. Hos rotter, mus og hunder medførte vorikonazol minimale adrenale endringer. Konvensjonelle studier vedrørende sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet eller karsinogent potensiale avslørte ikke noen spesiell risiko for mennesker.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium (SBECD)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6. . Når infusjonen av Voriconazole Hikma er fullført, kan slangen brukes til administrasjon av andre intravenøse produkter.

Blodprodukter og kortvarig infusjon av konsentrerte elektrolyttløsninger:

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

Total parenteral ernæring (TPN):

Tilførsel av total parenteral ernæring (TPN) trenger *ikke* å avbrytes ved forskrivning av Voriconazole Hikma, men må infunderes i en atskilt slange. Hvis TPN infunderes gjennom et flerveis kateter, må det administreres gjennom en annen port enn den som brukes til Voriconazole Hikma. Voriconazole Hikma må ikke fortynnes med 4,2 % natriumbikarbonat infusjonsvæske. Forlikelighet med andre konsentrasjoner er ikke kjent.

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

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter rekonstituering:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for den rekonstituerte løsningen er vist i 36 timer ved 2 °C til 8 °C.

Etter fortykning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for den fortyndede løsningen er vist i 36 timer ved 2 °C til 8 °C, etterfulgt av 3 timer i romtemperatur.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot lys.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml klart Type-I hetteglass med en klorobutyl gummipropp og aluminiumsforsegling med en rød, mattert plasthette. Pakninger med 1 eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Pulveret rekonstitueres med enten 19 ml vann til injeksjonsvæsker eller 19 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, for å få et uttrekkbart volum på 20 ml klar oppløsning som inneholder 10 mg/ml vorikonazol. Det anbefales å bruke en standard 20 ml (ikke-automatisert) sprøyte for å sikre at riktig mengde (19,0 ml) vann til injeksjonsvæsker eller natriumklorid (9 mg/ml [0,9 %]) infusjonsvæske, oppløsning blir dispensert.

Etter rekonstituering med 19 ml vann til injeksjonsvæsker, eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, oppnås en klar løsning.

Dette preparatet er kun beregnet til engangsbruk og eventuelt ubrukt oppløsning skal destrueres. Kun klare løsninger uten partikler skal brukes.

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

Nødvendig volum av 10 mg/ml Voriconazole Hikma -konsentrat

Kroppsvekt (kg)	Volum av Voriconazole Hikma -konsentrat (10 mg/ml) nødvendig for:				
	3 mg/kg dose (antall hetteglass)	4 mg/kg dose (antall hetteglass)	6 mg/kg dose (antall hetteglass)	8 mg/kg dose (antall hetteglass)	9 mg/kg dose (antall hetteglass)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)

30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Den rekonstituerte løsningen kan fortynnes med:

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

Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose i 20 mEq kaliumklorid intravenøs infusjonsvæske

0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,9 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1004/001 1-pakning

EU/1/15/1004/002 5-pakning

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 mai 2015

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italia

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Storbritannia

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Belgia

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Yttereske 1 (eller 5) hetteglass inkludert blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
vorikonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium (SBECD). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til intravenøs bruk
Skal rekonstitueres og fortynnes før bruk.
Hetteglass til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusjonsvæske
vorikonazol
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal rekonstitueres og fortynnes før bruk – se pakningsvedlegg.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning vorikonazol

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Voriconazole Hikma er og hva det brukes mot

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

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

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

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

Forebygging av soppinfeksjoner hos benmargstransplanterte høyriskopasienter.

Dette preparatet skal kun brukes under tilsyn av lege.

2. Hva du må vite før du bruker Voriconazole Hikma

Bruk ikke Voriconazole Hikma :

- Dersom du er allergisk overfor virkestoffet vorikonazol eller overfor sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium (listet opp i avsnitt 6).

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

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

- Terfenadin (brukes mot allergi)
- Astemizol (brukes mot allergi)
- Cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- Pimozid (brukes til behandling av psykiske sykdommer)
- Kinidin (brukes mot uregelmessig hjerterytme)
- Rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose)
- Efavirenz (brukes til behandling av HIV) i doser på 400 mg eller mer én gang daglig
- Karbamazepin (brukes for å behandle kramper)
- Fenobarbital (brukes mot alvorlige søvnproblemer og kramper)
- Ergotalkaloider (for eksempel ergotamin, dihydroergotamin, brukes ved migrene)
- Sirolimus (brukes til transplanterte pasienter)
- Ritonavir (brukes til behandling av HIV) i doser på 400 mg eller mer to ganger daglig
- Johannesurt (prikkperikum, naturlegemiddel)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Voriconazole Hikma dersom:

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

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

Når du behandles med Voriconazole Hikma :

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

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

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

Barn og ungdom

Voriconazole Hikma skal ikke gis til barn under 2 år.

Andre legemidler og Voriconazole Hikma

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

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

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

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

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

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

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

- Warfarin og andre antikoagulerende midler (f.eks. fenprokumon, acenokumarol; brukes for å hemme blodets evne til å levre seg)
- Ciklosporin (brukes til transplanterte pasienter)
- Takrolimus (brukes til transplanterte pasienter)
- Sulfonylureapreparater (for eksempel tolbutamid, glipizid og glybirid) (brukes mot diabetes)
- Statiner (f.eks. atorvastatin, simvastatin) (brukes for å senke kolesterolet)
- Benzodiazepiner (f.eks. midazolam, triazolam) (brukes mot alvorlige søvnproblemer og stress)
- Omeprazol (brukes til behandling av magesår)
- P-piller (hvis du bruker Voriconazole Hikma samtidig som du bruker p-piller, kan du få bivirkninger som kvalme og menstruasjonsforstyrrelser)
- Vinkaalkaloider (for eksempel vinkristin og vinblastin) (brukes for å behandle kreft)
- Indinavir og andre HIV proteasehemmere (brukes til behandling av HIV)
- Non-nukleosid revers transkriptasehemmere (for eksempel efavirenz, delavirdin, nevirapin) (brukes til behandling av HIV) (noen doser av efavirenz kan IKKE tas samtidig som Voriconazole Hikma)
- Metadon (brukes til behandling av heroinavhengighet)
- Alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat, slik som sufentanil (smertestillende brukt ved kirurgiske inngrep)
- Oksykodon og andre langtidsvirkende opiat som hydrokodon (brukes ved moderat til sterk smerte)
- Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (for eksempel ibuprofen, diklofenak) (brukes til behandling av smerter og inflammasjon)
- Flukonazol (brukes ved soppinfeksjon)
- Everolimus (brukes til behandling av langtkommen nyrekreft og hos transplanterte pasienter)

Graviditet og amming

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Voriconazole Hikma inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 217,6 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver hetteglass. Dette tilsvarer 10,9% av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Voriconazole Hikma

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

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

Legen din kan endre doseringen avhengig av tilstanden din.

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

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

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

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

Bruk hos barn og ungdom

Den anbefalte doseringen til barn og tenåringer er som følger:

	Intravenøst	
	Barn fra 2 år og opp til 12 år, samt tenåringer fra 12 til 14 år som veier mindre enn 50 kg	Tenåringer fra 12 til 14 år som veier 50 kg eller mer, samt alle tenåringer eldre enn 14 år
Dosering de første 24 timene (startdose)	9 mg/kg hver 12. time i de første 24 timene	6 mg/kg hver 12. time i de første 24 timene
Dosering etter de første 24 timene (vedlikeholdsdose)	8 mg/kg to ganger daglig	4 mg/kg to ganger daglig

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

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

Dette vil bli gitt til deg som en intravenøs infusjon (i en vene) med en maksimal hastighet på 3 mg/kg per time over 1 til 3 timer.

Dersom du eller barnet ditt tar Voriconazole Hikma for å forebygge soppinfeksjon, kan legen avslutte behandlingen med Voriconazole Hikma dersom du eller barnet ditt utvikler bivirkninger som har sammenheng med behandlingen.

Dersom en dose Voriconazole Hikma har blitt glemt

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

Dersom du avbryter behandlingen med Voriconazole Hikma

Behandlingen med Voriconazole Hikma vil pågå så lenge legen din bestemmer, men behandlingsvarigheten med vorikonazol bør ikke være mer enn 6 måneder.

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Alvorlige bivirkninger – Slutt å ta Voriconazole Hikma og oppsøk lege umiddelbart

- Utslett
- Gulstøtt; endringer i blodprøver som måler leverfunksjon
- Betennelse i bukspyttkjertelen med alvorlige magesmerter som følge

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

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

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- Bihulebetennelse, betennelse i tannkjøttet, frysninger, svakhet
- Lavt antall, også alvorlige, av noen typer røde (noen ganger knyttet til en immunreaksjon) og/eller hvite blodceller (noen ganger med feber), lavt antall blodplater som hjelper blodet å levre seg
- Allergiske reaksjoner eller overdreven immunrespons
- Lavt blodsukker, lavt kaliumnivå i blodet, lavt natriumnivå i blodet
- Uro, depresjon, forvirring, agitasjon, søvnvansker, hallusinasjoner
- Anfall, skjelvinger eller ukontrollerte muskelbevegelser, kribling eller unormal følelse i huden, økning i muskeltonus, søvnighet, svimmelhet
- Blødning i øyet
- Hjerterytmeproblemer inkludert veldig rask hjerterytme, veldig langsom hjerterytme, besvimelse
- Lavt blodtrykk, betennelse i en blodåre (en vene) (som kan ha sammenheng med dannelsen av en blodpropp)
- Akutte pustevansker, brystmerter, hevelse i ansiktet (munn, lepper og rundt øynene), væske som samles i lungene
- Forstoppelse, fordøyelsesbesvær, betennelse i leppene
- Gulstøtt, betennelse i leveren og leverskade
- Hudutslett, som kan føre til alvorlig blemmedannelse og avflassing av huden kjennetegnet ved et flatt, rødt område på huden som er dekket med små, sammenflytende klumper, rødlig farge på huden

- Kløe
- Hårtap
- Ryggsmerter
- Nyresvikt, blod i urinen, endringer i nyrefunksjonsprøver

Mindre vanlige (kan ramme opp til 1 av 100 personer):

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

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 1000 personer):

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

Bivirkninger med ukjent hyppighet:

- Fregner og pigmentflekker

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

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

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

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

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

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

Dersom noen av disse bivirkningene vedvarer eller er plagsomme, må du informere legen din.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Voriconazole Hikma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Voriconazole Hikma

- Virkestoff er vorikonazol. Hvert hetteglass inneholder 200 mg vorikonazol, tilsvarende en oppløsning på 10 mg/ml, når tilberedt av sykehusfarmasøyt eller sykepleier som anvist.
- Andre innholdsstoffer er sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium.

Hvordan Voriconazole Hikma ser ut og innholdet i pakningen

Voriconazole Hikma er en hvit til off-white lyofilisert kake.

Voriconazole Hikma finnes i pakninger med 1 eller 5 hetteglass til engangsbruk med pulver til infusjonsvæske, oppløsning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6 n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Tilvirker

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italia

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Storbritannia

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Belgia

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

AT / BE / DE / NL

Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT

Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

**BG / CY / CZ / DK / EE / ES / EL / FI / HR /
HU / IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL
/ PT / RO / SE / SI / SK**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK

Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR

Laboratoires Delbert
Tel.: +331 46 99 68 20

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i 05/2020.

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Informasjon vedrørende rekonstituering og fortynning

Voriconazole Hikma pulver til infusjonsvæske, oppløsning, må først løses i enten 19 ml vann til injeksjonsvæsker eller 19 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, for å oppnå et uttrekkbart volum på 20 ml klart konsentrat som inneholder 10 mg/ml vorikonazol.

Det anbefales at en standard 20 ml (ikke-automatisert) sprøyte brukes for å sikre at riktig mengde (19,0 ml) vann til injeksjonsvæsker eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning blir dispensert.

Etter rekonstituering med 19 ml vann til injeksjonsvæsker, eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, oppnås en klar løsning.

Det aktuelle volum av rekonstituert konsentrat skal så tilsettes til en anbefalt kompatibel infusjonsvæske som angitt nedenfor, for å oppnå en endelig Voriconazole Hikma oppløsning som inneholder 0,5 til 5 mg/ml vorikonazol.

Dette preparatet er kun beregnet til engangsbruk og eventuelt ubrukt oppløsning skal destrueres. Kun klare løsninger uten partikler skal brukes.

Preparatet skal ikke administreres som bolusinjeksjon.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur før bruk. Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot lys.

Nødvendig volum av 10 mg/ml Voriconazole Hikma -konsentrat

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

Voriconazole Hikma er et enkeltdose, ukonservert, sterilt lyofilisat.

Stabilitet etter rekonstituering:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for den rekonstituerte løsningen er vist i 36 timer ved 2 °C til 8 °C.

Stabilitet etter fortykning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for den fortynnete løsningen er vist i 36 timer ved 2 °C til 8 °C, etterfulgt av 3 timer i romtemperatur.

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

Kompatible infusjonsvæsker:

Den rekonstituerte løsningen kan fortynnes med:

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

Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose i 20 mEq kaliumklorid intravenøs infusjonsvæske

0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,9 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

Det er ukjent hvorvidt Voriconazole Hikma er kompatibelt med andre infusjonsvæsker enn de angitt ovenfor (eller angitt under 'Uforlikeligheter').

Uforlikeligheter:

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

Infusjon av blodprodukter må ikke skje samtidig med Voriconazole Hikma.

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

Voriconazole Hikma må ikke fortynnes med 4,2 % natriumbikarbonat infusjonsvæske.