

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voriconazole Hikma 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 200 mg vorikonazol.

Efter rekonstitution innehåller varje ml lösning 10 mg vorikonazol. Efter rekonstitution krävs ytterligare spädning före administrering.

Hjälpämne med känd effekt

En flaska innehåller 217,6 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning (pulver till infusionsvätska)

Vit till benvit frystorkad kaka.

Den rekonstituerade lösningens pH är 4,0 till 7,0.

Osmolaritet: 500 ± 50 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vorikonazol är ett bredspektrumantimykotikum av triazoltyp, och är indicerat till vuxna och barn från 2 års ålder enligt följande:

- Behandling av invasiv aspergillos.
- Behandling av candidemi hos patienter utan neutropeni
- Behandling av flukonazol-resistenta allvarliga invasiva *Candida*-infektioner (inklusive *C. krusei*).
- Behandling av allvarliga svampinfektioner orsakade av *Scedosporium* spp och *Fusarium* spp.

Vorikonazol bör i första hand administreras till patienter med progressiva, möjligen livshotande infektioner.

Som profylax till stamcellstransplanterade patienter med hög risk för att utveckla invasiv Svampinfektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi ska följas och korrigeras, om nödvändigt, innan man påbörjar samt under behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att vorikonazol administreras med en maximal hastighet av 3 mg/kg/timme under 1 till 3 timmar.

Behandling

Vuxna

Voriconazole Hikma 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning, är endast avsett för intravenös användning. Orala beredningsformer av vorikonazol finns tillgängliga från andra tillverkare.

Behandlingen ska inledas med den föreskrivna laddningsdoseringen av antingen intravenöst eller peroralt vorikonazol för att uppnå plasmakoncentrationer nära steady-state dag 1. Baserat på den höga orala biotillgängligheten (96 %, se avsnitt 5.2) kan byte mellan intravenös och peroral behandling göras efter kliniskt behov.

Detaljerad information om doseringsrekommendationer ges i följande tabell:

	Intravenös	Peroral*	
		Patienter \geq 40 kg**	Patienter < 40 kg**
Laddningsdosering (de första 24 timmarna)	6 mg/kg var 12:e timme	400 mg var 12:e timme	200 mg var 12:e timme
Underhållsdos (efter de första 24 timmarna)	4 mg/kg två gånger dagligen	200 mg två gånger dagligen	100 mg två gånger dagligen

*Orala beredningsformer av vorikonazol finns tillgängliga från andra tillverkare

**Gäller även patienter från 15 år och äldre

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt beroende på patientens kliniska och mykologiska behandlingssvar. Långvarig exponering för vorikonazol under mer än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Dosjustering (vuxna)

Om patienten inte tolererar intravenös behandling med 4 mg/kg två gånger dagligen, minskas dosen till 3 mg/kg två gånger dagligen.

Vid bristande svar på behandlingen kan underhållsdosen höjas till 300 mg två gånger dagligen vid oral administrering. För patienter som väger mindre än 40 kg kan den orala dosen höjas till 150 mg två gånger dagligen.

Om patienten inte tolererar behandling med dessa höga doser kan den orala underhållsdosen sänkas stegvis med 50 mg till 200 mg två gånger dagligen (eller 100 mg 2 gånger dagligen för patienter som väger mindre än 40 kg).

Vid användning som profylax, se nedan.

Barn (2 till <12 år) och ungdomar med låg kroppsvikt (12-14 år och <50 kg)

Eftersom ungdomar i lägre åldrar förväntas metabolisera vorikonazol mer likt barn än vuxna ska doseringen ske som hos barn.

Den rekommenderade doseringen är följande:

	Intravenös	Peroral*
--	------------	----------

Laddningsdosering (de första 24 timmarna)	9 mg/kg var 12:e timme	Rekommenderas ej
Underhållsdos (efter de första 24 timmarna)	8 mg/kg två gånger dagligen	9 mg/kg två gånger dagligen (en maxdos på 350 mg två gånger dagligen)

*Orala beredningsformer av vorikonazol finns tillgängliga från andra tillverkare

Obs! Baserat på en farmakokinetisk analys omfattande 112 immunosupprimerade pediatrika patienter 2 till < 12 år och 26 immunosupprimerade ungdomar 12 till < 17 år.

Det rekommenderas att behandlingen inleds med intravenös dosering, och oral behandling skall övervägas först efter signifikant klinisk förbättring. Det bör noteras att en 8 mg/kg intravenös dos ger en exponering av vorikonazol som är cirka två gånger högre än en 9 mg/kg oral dos.

Övriga ungdomar (12-14 år och ≥ 50 kg; 15-17 år oavsett kroppsvikt)

Vorikonazol ska doseras som hos vuxna.

Dosjustering (barn [2 till < 12 år] och yngre ungdomar med låg kroppsvikt [12 till 14 år och < 50kg])

Om patientens svar på behandlingen är otillräckligt kan den intravenösa dosen ökas stegvis med 1 mg/kg. Om patienten inte tolererar behandlingen, minska den intravenösa dosen stegvis med 1 mg/kg.

Användning till pediatrika patienter i åldern 2 till < 12 år med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats (se avsnitt 4.8 och 5.2.)

Profylax hos vuxna och barn

Profylax ska sättas in på transplantationsdagen och kan administreras i upp till 100 dagar. Profylax ska vara så kortvarig som möjligt beroende på risken för utveckling av invasiv svampinfektion (IFI) bestämd på basis av neutropeni eller immunosuppression. Vid fortsatt immunosuppression eller transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) får profylax endast pågå i upp till 180 dagar efter transplantationen (se avsnitt 5.1).

Dosering

Rekommenderad doseringsregim för profylax är densamma som för behandling av respektive åldersgrupp. Se behandlingstabellerna ovan.

Duration av profylax

Säkerhet och effekt för användning av vorikonazol under längre tid än 180 dagar har inte studerats tillräckligt i kliniska prövningar.

Profylaktisk användning av vorikonazol under längre tid än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Följande instruktioner gäller för både behandling och vid användning som profylax

Dosjustering

Vid profylaktisk användning rekommenderas inte dosjusteringar i händelse av bristande effekt eller behandlingsrelaterade biverkningar. Vid behandlingsrelaterade biverkningar måste utsättning av vorikonazol och användning av alternativa antimykotika övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Dosjustering vid samtidig administrering

Rifabutin eller fenytoin kan administreras samtidigt med vorikonazol om den intravenösa underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg två gånger dagligen, se avsnitt 4.4 och 4.5.

Efavirenz kan administreras samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg var 12:e timma och dosen efavirenz sänks med 50 %, dvs. till 300 mg en gång dagligen. När

behandlingen med vorikonazol avslutas ska den ursprungliga dosen efavirenz återinsättas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min) sker en ackumulering av den intravenösa vehikeln, SBECD. I första hand skall vorikonazol ges per os till dessa patienter, om inte en bedömning av risken i förhållande till fördelen för patienten motiverar användandet av intravenöst vorikonazol. Serumkreatininnivåerna skall följas noggrant hos dessa patienter och, om de ökar, bör en övergång till peroral vorikonazolbehandling övervägas (se avsnitt 5.2).

Vorikonazol hemodialyseras med en clearance av 121 ml/min. En hemodialysbehandling på 4 timmar tar inte bort en tillräckligt stor mängd vorikonazol för att motivera en dosjustering.

Den intravenösa vehikeln, SBECD, hemodialyseras med en clearance av 55 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Det rekommenderas att de vanliga laddningsdoseringsarna används men att underhållsdosen halveras hos patienter med lätt till måttlig levercirros (Child-Pugh A och B) som får vorikonazol (se avsnitt 5.2).

Vorikonazol har inte studerats hos patienter med allvarlig kronisk levercirros (Child-Pugh C).

Det finns begränsade data angående säkerheten för vorikonazol hos patienter med onormala leverfunktionsvärden (aspartattransaminas (ASAT), alanintransaminas (ALAT), alkaliskt fosfatas (ALP) eller totalt bilirubin >5 gånger den övre normalgränsen).

Vorikonazol har förknippats med förhöjda levervärden och kliniska tecken på leverskada, såsom ikterus, och ska endast användas till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion om nyttan överväger den potentiella risken. Patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant med avseende på läkemedelstoxicitet (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för vorikonazol för barn under 2 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Voriconazole Hikma måste rekonstitueras och spädas (se avsnitt 6.6) före administrering som intravenös infusion. Ej avsett för bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med CYP3A4-substrat, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid eller kinidin, eftersom förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan leda till QTc-förlängning och i sällsynta fall *torsades de pointes* (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med rifampicin, karbamazepin och fenobarbital, eftersom dessa läkemedel troligen signifikant sänker plasmanivåerna av vorikonazol (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med standarddoser av vorikonazol med efavirenz om doser på 400 mg eller mer en gång dagligen är kontraindicerade, eftersom efavirenz signifikant sänker plasmakoncentrationer av vorikonazol hos friska försökspersoner vid dessa doser. Vorikonazol höjer även signifikant plasmakoncentrationen av efavirenz (se avsnitt 4.5, angående lägre doser se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med högdos ritonavir (400 mg eller mer två gånger dagligen), eftersom ritonavir signifikant sänker plasmakoncentrationer av vorikonazol hos friska försökspersoner vid dessa doser (se avsnitt 4.5, angående lägre doser se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin), vilka är CYP3A4-substrat, eftersom förhöjda plasmanivåer av dessa läkemedel kan leda till ergotism (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med sirolimus, eftersom vorikonazol troligen signifikant höjer plasmakoncentrationen av sirolimus (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med johannesört (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av Voriconazole Hikma till patienter med överkänslighet mot andra azolföreningar (se även avsnitt 4.8).

Behandlingstid

Behandling med den intravenösa formuleringen ska inte pågå längre än 6 månader (se avsnitt 5.3).

Kardiovaskulära

Vorikonazol har associerats med förlängning av QTc intervallet. Vid behandling med vorikonazol har sällsynta rapporter av *torsades de pointes* förekommit hos patienter med riskfaktorer såsom genomgången kemoterapi, kardiomyopati, hypokalemi och samtidig behandling med läkemedel vilka kan ha varit bidragande.

Vorikonazol ska användas med försiktighet till patienter med möjliga proarytmiska tillstånd, såsom

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning.
- Kardiomyopati, framförallt vid närvaro av hjärtsvikt.
- Sinusbradykardi.
- Existerande symtomgivande arytmier.
- Samtidig behandling med läkemedel som man vet förlänger QTc intervallet. Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi ska följas och korrigeras, om nödvändigt, innan man påbörjar samt under behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.2). En studie har genomförts på friska frivilliga vilken studerade påverkan av QTc intervall vid engångsdoser av vorikonazol upp till 4 gånger den vanliga dagliga dosen. Ingen patient erhöll ett intervall som överskred den potentiellt kliniskt relevanta tröskeln 500 msek (se avsnitt 5.1).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, framförallt rodnad och illamående, har observerats under administrering av den intravenösa formuleringen av vorikonazol. Beroende på symtomens svårighetsgrad bör man överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 4.8).

Levertoxicitet

I kliniska prövningar har fall av allvarliga leverreaktioner förekommit under behandling med vorikonazol (inkluderande klinisk hepatit, kolestas och fulminant leversvikt, även med dödlig utgång). Fall av leverreaktioner har noterats inträffa främst hos patienter med allvarliga underliggande medicinska tillstånd (framför allt hematologisk malignitet). Övergående leverreaktioner, inkluderande hepatit och ikterus har inträffat hos patienter utan andra identifierade riskfaktorer. Nedsatt leverfunktion har vanligtvis varit reversibel vid utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Uppföljning av leverfunktion

Patienter som får vorikonazol måste kontrolleras noggrant med avseende på levertoxicitet. Den kliniska hanteringen bör inkludera laboratorietvärdering av leverfunktionen (specifikt ASAT och ALAT) när behandlingen med vorikonazol inleds och minst en gång i veckan under den första behandlingsmånaden. Behandlingstiden bör vara så kortvarig som möjligt, men om man utifrån risk-nyttabedömning beslutar att fortsätta behandlingen (se avsnitt 4.2) kan övervakningsfrekvensen minska till en gång i månaden om det inte förekommer några förändringar i leverfunktionsvärdena.

Vid påtagligt förhöjda leverfunktionsvärden bör Voriconazole Hikma sättas ut, såvida inte den medicinska bedömningen av risk-nyttaförhållandet för patienten motiverar fortsatt användning.

Leverfunktionen ska övervakas hos såväl barn som vuxna.

Allvarliga dermatologiska biverkningar

- Fototoxicitet
VORICONAZOLE HIKMA har även associerats med fototoxicitet, inklusive reaktioner som fräcknar, lentigo, aktinisk keratos och pseudoporfyri. Det rekommenderas att alla patienter, inklusive barn, undviker exponering av direkt solljus och använder skyddande kläder och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF) under behandlingen med VORICONAZOLE HIKMA.
- Skivepitelcancer i huden (SCC)
Skivepitelcancer i huden har rapporterats hos patienter, av vilka några tidigare har rapporterat fototoxiska reaktioner. Om fototoxiska reaktioner inträffar bör tvärvetenskaplig konsultation sökas, utsättning av VORICONAZOLE HIKMA och användning av alternativa antimykotika övervägas och patienten bör remitteras till en dermatolog. Vid fortsatt användning av VORICONAZOLE HIKMA bör dermatologisk utvärdering ske systematiskt och regelbundet, för att tillåta tidig upptäckt och behandling av premaligna lesioner. VORICONAZOLE HIKMA ska sättas ut om premaligna hudlesioner eller skivepitelcancer identifieras (se nedan avsnitt Långtidsbehandling).
- Exfoliativa kutana reaktioner
Svåra kutana biverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid användning av vorikonazol. Om en patient får hudutslag, ska denne observeras noga och behandling med VORICONAZOLE HIKMA avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Långtidsbehandling

Långvarig exponering (behandling eller profylax) under mer än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen och behandlande läkare bör därför överväga att begränsa exponeringen av VORICONAZOLE HIKMA (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Skivepitelcancer i huden (SCC) har rapporterats i samband med långtidsbehandling med VORICONAZOLE HIKMA.

Icke-infektiös periostit med förhöjda nivåer av fluorid och alkalinfosfatas har rapporterats hos transplanterade patienter. Om en patient utvecklar skelettmärta samt radiologiska tecken förenliga med periostit, bör en utsättning av VORICONAZOLE HIKMA övervägas efter tvärvetenskaplig konsultation.

Synbiverkningar

Det har förekommit rapporter med ihållande synbiverkningar inklusive dimsyn, optikusneurit och papillödem (se avsnitt 4.8).

Renala biverkningar

Akut njursvikt har observerats hos svårt sjuka patienter som behandlas med vorikonazol. Patienter som behandlas med vorikonazol behandlas sannolikt samtidigt med nefrotoxiska läkemedel och har andra tillstånd som kan ge nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Uppföljning av njurfunktion

Patienterna skall följas med avseende på utveckling av onormal njurfunktion. Detta bör omfatta laboratorietvärdering av framför allt serumkreatinin.

Uppföljning av bukspottkörtelns funktion

Patienter, speciellt barn, med riskfaktorer för akut pankreatit (som t.ex. nyligen genomförd kemoterapi, hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)), skall observeras noga under behandling med vorikonazol. Kontroll av serumamylas eller -lipas bör övervägas vid detta kliniska tillstånd.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet hos barn under två års ålder har inte fastställts (se även avsnitt 4.8 och 5.1). Vorikonazol är indicerat för barn från två års ålder. Leverfunktionen ska kontrolleras hos såväl barn som vuxna. Högre frekvens av förhöjda leverenzymmer har observerats i den pediatrika populationen (se avsnitt 4.8). Oral biotillgänglighet kan vara begränsad hos 2 till <12 år gamla barn med malabsorption och mycket låg kroppsvikt för sin ålder. I sådana fall rekommenderas intravenös administrering av vorikonazol.

- Allvarliga dermatologiska biverkningar (inklusive SCC)

Frekvensen av fototoxiska reaktioner är högre i den pediatrika populationen. Eftersom utveckling till SCC har rapporterats krävs strikta ljusskyddande åtgärder i denna patientpopulation. För barn som drabbas av fotoåldringsskador, som lentiginos eller efelider, rekommenderas undvikande av solljus och dermatologisk uppföljning även efter avslutad behandling.

Profylax

I händelse av behandlingsrelaterade biverkningar (levertoxicitet, allvarliga hudreaktioner inklusive fototoxicitet och SCC, allvarliga eller långvariga synstörningar och periostit) måste utsättning av vorikonazol och användning av alternativa antimykotika övervägas.

Fenytoin (CYP2C9-substrat samt potent CYP450-inducerare)

Nivåerna av fenytoin bör följas noggrant när fenytoin ges samtidigt med vorikonazol. Samtidig användning av vorikonazol och fenytoin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna (se avsnitt 4.5)

Efavirenz (CYP450-inducerare; CYP3A4-hämmare och -substrat)

Vid samtidig administrering av vorikonazol och efavirenz skall dosen av vorikonazol höjas till 400 mg var 12:e timma och dosen av efavirenz sänkas till 300 mg en gång per dygn (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Rifabutin (potent CYP450-inducerare)

Noggrann uppföljning av fullständig blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol. Samtidig användning av vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna (se avsnitt 4.5).

Ritonavir (potent CYP450-inducerare, CYP3A4-hämmare och -substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol och lågdos ritonavir (100 mg två gånger dagligen) skall undvikas, såvida inte nyttan av behandling med vorikonazol bedöms överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.5 och 4.3).

Everolimus (CYP3A4 substrat, P-gp substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant höja koncentrationerna av everolimus. För närvarande finns det otillräckligt med data för att kunna ge doseringsrekommendationer i denna situation (se avsnitt 4.5).

Metadon (CYP3A4-substrat)

Regelbunden uppföljning av biverkningar samt toxicitet av metadon, inkluderande QTc förlängning, rekommenderas vid samtidig administrering med vorikonazol då metadonnivåer ökar efter samtidig administrering med vorikonazol. Det kan vara nödvändigt att sänka metadondosen (se avsnitt 4.5).

Kortverkande opiater (CYP3A4-substrat)

En minskning av dosen av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opiater med liknande struktur som alfentanil och som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. sufentanil) bör övervägas när de administreras samtidigt med vorikonazol (se avsnitt 4.5). Eftersom halveringstiden för alfentanil förlängs 4-faldigt när vorikonazol ges samtidigt och samtidig administrering av vorikonazol och fentanyl visat sig i en oberoende publicerad studie resultera i en ökning av genomsnittlig AUC 0-∞ av fentanyl, kan det vara nödvändigt med en noggrann övervakning av opioidrelaterade biverkningar (inkluderande en längre period av andningsövervakning).

Långverkande opiater (CYP3A4-substrat)

En minskning av dosen oxykodon och andra långverkande opiater metaboliserade via CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) bör övervägas då de administreras samtidigt med vorikonazol. Noggrann övervakning av opioidrelaterade biverkningar kan bli nödvändig (se avsnitt 4.5).

Flukonazol (CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare)

Samtidig administrering av oralt vorikonazol och oralt flukonazol resulterade i en signifikant ökning av C_{max} och AUC_t för vorikonazol hos friska försökspersoner. En reducerad dos och/eller förlängd tid mellan doseringstillfällena av vorikonazol och flukonazol har inte kunnat eliminera denna effekt. Biverkningar kopplade till vorikonazol ska följas upp när läkemedlet används efter tidigare flukonazolbehandling (se avsnitt 4.5).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 217,6 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 10,9% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vorikonazol metaboliseras av och hämmar aktiviteten hos CYP450-isoenzymerna, CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A4. Hämmare eller inducerare av dessa isoenzymer kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol, och vorikonazol kan potentiellt öka plasmakoncentrationen av substanser som metaboliseras av dessa CYP450-isoenzymerna.

Om inget annat anges har interaktionsstudier gjorts på friska manliga vuxna försökspersoner, med upprepad dosering till steady-state med 200 mg vorikonazol givet peroralt två gånger dagligen. Dessa resultat är relevanta för andra populationer och administreringsätt.

Vorikonazol ska ges med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som man vet förlänger QTc intervallet. Om det dessutom föreligger en risk att vorikonazol ökar plasmanivåerna av substanser som metaboliseras av CYP3A4 isoenzymer (vissa antihistaminer, kinidin, cisaprid, pimoqid), är samtidig administrering kontraindicerad (se nedan och avsnitt 4.3).

Tabell över interaktioner

Interaktioner mellan vorikonazol och andra läkemedel anges i nedanstående tabell (en gång dagligen anges som "QD", två gånger dagligen som "BID", tre gånger dagligen som "TID" och ej fastställt som "ND"). Pilens riktning för varje farmakokinetisk parameter baseras på det 90-procentiga konfidensintervallet av det geometriska medelvärdet som ligger inom (\leftrightarrow), under (\downarrow) eller över (\uparrow) intervallet 80-125 %. Asterisken (*) indikerar tvåvägsinteraktion. AUC_{τ} , AUC_t och $AUC_{0-\infty}$ representerar arean under kurvan under ett doseringsintervall, från tidpunkt noll till mätbara värden respektive från tidpunkt noll till oändligheten.

Interaktionerna i tabellen anges i följande ordning: kontraindikationer, läkemedel där dosen behöver justeras och noggrann klinisk och/eller biologisk monitorering krävs, samt slutligen de som inte har någon signifikant farmakokinetisk interaktion men som kan vara av kliniskt intresse inom behandlingsområdet.

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Astemizol, cisaprid, pimoqid, kinidin och terfenadin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan leda till QTc- förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Karbamazepin och långverkande barbiturater (t.ex. fenobarbital, mefobarbital) [potenta CYP450-inducerare]	Har ej studerats, men karbamazepin och långverkande barbiturater förmodas signifikant kunna minska plasmakoncentrationen av vorikonazol.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Efavirenz (en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare) [CYP450-inducerare; CYP3A4- hämmare och -substrat] Efavirenz 400 mg QD	Efavirenz C_{max} \uparrow 38 %	Användning av standarddoser av

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<p>administrerat samtidigt med vorikonazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz AUCτ \uparrow 44 % Vorikonazol C$_{max}$ \downarrow 61 % Vorikonazol AUCτ \downarrow 77 %</p> <p>Jämfört med efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C$_{max}$ \leftrightarrow Efavirenz AUCτ \uparrow 17 %</p> <p>Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C$_{max}$ \uparrow 23 % Vorikonazol AUCτ \downarrow 7 %</p>	<p>vorikonazol med efavirenz om doser på 400 mg QD eller mer är kontraindicerade (se avsnitt 4.3).</p> <p>Vorikonazol kan ges samtidigt som efavirenz om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg BID och efavirendosen sänks till 300 mg QD. När behandlingen med vorikonazol avbryts ska den initiala dosen av efavirenz åter sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloider (t.ex. ergotamin och dihydroergotamin) [CYP3A4-substrat]</p>	<p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligtvis plasma-koncentrationerna av ergotalkaloider och leder till ergotism.</p>	<p>Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)</p>
<p>Rifabutin [potent CYP450-inducerare]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C$_{max}$ \downarrow 69 % Vorikonazol AUCτ \downarrow 78 %</p> <p>Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C$_{max}$ \downarrow 4 % Vorikonazol AUCτ \downarrow 32 %</p> <p>Rifabutin C$_{max}$ \uparrow 195 % Rifabutin AUCτ \uparrow 331 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C$_{max}$ \uparrow 104 % Vorikonazol AUCτ \uparrow 87 %</p>	<p>Samtidig behandling med vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan överväger riskerna.</p> <p>Underhållsdosen av vorikonazol kan höjas till 5 mg/kg intravenöst BID eller från 200 mg till 350 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2).</p> <p>Noggrann uppföljning av fullständig blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol.</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) [potent CYP450-inducerare]</p>	<p>Vorikonazol C$_{max}$ \downarrow 93 % Vorikonazol AUCτ \downarrow 96 %</p>	<p>Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)</p>

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Ritonavir (proteinshämmare) [potenta CYP450-inducerare; CYP3A4-hämmare och -substrat]		
Hög dos (400 mg BID)	Ritonavir C_{max} och AUC_{τ} \leftrightarrow Vorikonazol C_{max} \downarrow 66 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 82 %	Samtidig administrering av vorikonazol och höga doser ritonavir (400 mg och däröver BID) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Låg dos (100 mg BID)	Ritonavir C_{max} \downarrow 25 % Ritonavir AUC_{τ} \downarrow 13 % Vorikonazol C_{max} \downarrow 24 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 39 %	Samtidig administrering av vorikonazol och lågdos ritonavir (100 mg BID) ska undvikas om inte en nytta/riskbedömning för patienten motiverar användning av vorikonazol.
Johannesört [CYP450-inducerare; P-gp-inducerare] 300 mg TID (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ \downarrow 59 %	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Everolimus [CYP3A4-substrat, P-gp-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasma-koncentrationerna av everolimus signifikant.	Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant höja koncentrationerna av everolimus (se avsnitt 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) [CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare]	Vorikonazol C_{max} \uparrow 57 % Vorikonazol AUC_{τ} \uparrow 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Någon reducerad dos och/eller frekvens av vorikonazol och flukonazol som skulle eliminera denna effekt har inte fastställts. Kontroll av biverkningar som har samband med vorikonazol rekommenderas om vorikonazol används direkt efter flukonazol.
Fenytoin [CYP2C9-substrat och potent CYP450-inducerare]		
300 mg QD	Vorikonazol C_{max} \downarrow 49 % Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 69 %	Samtidigt användande av vorikonazol och fenytoin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna. Noggrann övervakning av plasmanivåerna av fenytoin rekommenderas. Fenytoin kan ges samtidigt med

Läkemedel <i>[Interaktionsmekanism]</i>	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg BID)*	Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg IV BID eller från 200 mg till 400 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2).
Antikoagulantia Warfarin (30 mg engångsdos, administrerat samtidigt med 300 mg BID vorikonazol) <i>[CYP2C9-substrat]</i> Andra orala kumariner (t.ex. fenprokumon, acenokumarol) <i>[CYP2C9- och CYP3A4-substrat]</i>	Maximal ökning av protrombintiden var ungefär en fördubbling Har ej studerats, men vorikonazol kan troligen höja plasmakoncentrationen av kumariner, vilket kan ge en förlängd protrombintid.	Noggrann övervakning av protrombintiden eller andra lämpliga antikoagulationstester rekommenderas, och dosen av antikoagulantia ska justeras i enlighet med dessa.
Benzodiazepiner (t.ex. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[CYP3A4-substrat]</i>	Har ej studerats kliniskt, men vorikonazol höjer troligen plasmakoncentrationen av benzodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4, vilket kan leda till en förlängd sedativ effekt.	Sänkt dos av benzodiazepiner ska övervägas.

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<p>Immunsuppressiva medel [CYP3A4-substrat] Sirolimus (2 mg engångsdos)</p> <p>Ciklosporin (hos stabila njur- transplanterade patienter som fick permanent ciklosporinbehandling)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-faldig Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-faldig</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 och sirolimus är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).</p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med ciklosporin rekommenderas att ciklosporindosen halveras och att nivåerna av ciklosporin följs noga. Förhöjda ciklosporinnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. <u>När behandling med vorikonazol avbryts skall ciklosporinnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</u></p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med takrolimus rekommenderas att takrolimusdosen reduceras till en tredjedel av den ursprungliga dosen och att nivåerna av takrolimus följs noga. Förhöjda takrolimusnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. <u>När behandling med vorikonazol avbryts skall takrolimusnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</u></p>
<p>Långverkande opiater [CYP3A4-substrat] Oxykodon (10 mg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Oxykodon C_{max} ↑ 1,7-faldig Oxykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-faldig</p>	<p>Reducerad dos av oxykodon och andra långverkande opiater som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) ska övervägas. Noggrann övervakning avseende opiatrelaterade biverkningar kan bli nödvändig.</p>
<p>Metadon (32–100 mg QD) [CYP3A4-substrat]</p>	<p>R-metadon (aktivt) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivt) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUC_{τ} ↑ 103 %</p>	<p>Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av metadon, inkluderande QTc- förlängning, rekommenderas. Sänkning av metadondosen kan</p>

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
		bli nödvändig.
Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) [CYP2C9-substrat] Ibuprofen (400 mg engångsdos) Diklofenak (50 mg engångsdos)	S-Ibuprofen C _{max} ↑ 20 % S-Ibuprofen AUC _{0-∞} ↑ 100 % Diklofenak C _{max} ↑ 114 % Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78 %	Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av NSAID rekommenderas. Sänkning av dosen NSAID kan bli nödvändig.
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19-hämmare; CYP2C19- och CYP3A4-substrat]	Omeprazol C _{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC _τ ↑ 280 % Vorikonazol C _{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 41 % Andra protonpumpshämmare som är CYP2C19-substrat kan också hämmas av vorikonazol, vilket kan leda till höjda plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel.	Ingen dosjustering av vorikonazol rekommenderas. När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med omeprazoldoser på 40 mg eller mer rekommenderas att omeprazoldosen halveras.
Perorala antikonceptionsmedel* [CYP3A4-substrat; CYP2C19- hämmare] Noretisteron/Etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C _{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol AUC _τ ↑ 61 % Noretisteron C _{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC _τ ↑ 53 % Vorikonazol C _{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 46 %	Övervakning avseende biverkningar av perorala antikonceptionsmedel, samt biverkningar av vorikonazol, rekommenderas.
Kortverkande opiater [CYP3A4-substrat] Alfentanil (20 µg/kg engångsdos, i kombination med naloxon) Fentanyl (5 µg/kg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6-faldig I en oberoende publicerad studie var Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34- faldig	Sänkt dos av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opiater med liknande struktur som alfentanil och som metaboliseras av CYP3A4 (tex. sufentanil) ska övervägas. Förlängd och frekvent övervakning avseende andningsdepression och andra biverkningar associerade till opioter rekommenderas.
Statiner (t.ex. lovastatin) [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats kliniskt, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av statiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till rabdomyolys.	Sänkt dos av statiner ska övervägas.
Sulfonureider (t.ex. tolbutamid, glipizid, glyburid) [CYP2C9-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av sulfonureider vilket kan orsaka hypoglykemi.	Noggrann övervakning av blodglukos rekommenderas. Sänkt dos av sulfonureider ska övervägas.
Vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin)	Har ej studerats, men	Sänkt dos av vinkaalkaloider

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
och vinblastin) [CYP3A4-substrat]	vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av vinkaalkaloider vilket kan orsaka neurotoxicitet.	ska övervägas.
Andra hiv-proteashämmare (t.ex. saquinavir, amprenavir och nelfinavir)* [CYP3A4-substrat och - hämmare]	Inga kliniska studier har genomförts. <i>In vitro</i> -studier visar att vorikonazol kan hämma metabolismen av hiv- proteashämmare och även att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av hiv- proteashämmare.	Noggrann övervakning avseende läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.
Andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) (t.ex. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-substrat, CYP450- hämmare eller inducerare]	Inga kliniska studier har genomförts. <i>In vitro</i> -studier visar att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av NNRTI och att vorikonazol kan hämma metabolismen av NNRTI. Resultaten avseende efavirenz effekt på vorikonazol tyder på att metabolismen av vorikonazol kan induceras av en NNRTI.	Noggrann övervakning avseende läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.
Cimetidin (400 mg BID) [ospecifik CYP450-hämmare samt höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Ingen dosjustering
Digoxin (0,25 mg QD) [P-gp-substrat]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-hämmare och - substrat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Makrolidantibiotika Erytromycin (1 g BID) [CYP3A4-hämmare] Azitromycin (500 mg QD)	Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔ Effekten av vorikonazol på erytromycin och azitromycin är inte känd.	Ingen dosjustering
Mykofenolsyra (1 g engångsdos) [UDP-glukuronyltransferas- substrat]	Mykofenolsyra C_{max} ↔ Mykofenolsyra AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Prednisolon (60 mg engångsdos) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon C_{max} ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosjustering
Ranitidin (150 mg BID) [höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data för behandling av gravida kvinnor med vorikonazol saknas.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Voriconazole Hikma ska inte användas under graviditet annat än om nyttan för modern klart uppväger den potentiella risken för fostret.

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska alltid använda effektiv preventivmetod under behandlingen.

Amning

Det är inte undersökt huruvida vorikonazol utsöndras i modersmjölk. Amning måste upphöra vid insättandet av behandling med Voriconazole Hikma.

Fertilitet

Ingen försämring avseende fertilitet har visats i djurstudier på han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Voriconazole Hikma har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det kan orsaka övergående och reversibla synförändringar, inklusive dimsyn, förändrad/förhöjd synförmåga och/eller fotofobi. Patienterna ska undvika potentiellt riskfyllda uppgifter som att köra bil eller använda maskiner medan de upplever dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen hos vuxna för vorikonazol baseras på en integrerad säkerhetsdatabas med mer än 2 000 försökspersoner (inkluderande 1 603 vuxna patienter i terapeutiska prövningar och ytterligare 270 vuxna i profylaktiska prövningar). Detta representerar en heterogen population som innefattar patienter med hematologisk malignitet, HIV-infekterade patienter med esofageal candidiasis och refraktära svampinfektioner, icke-neutropena patienter med candidemi eller aspergillos samt friska frivilliga försökspersoner.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades var synnedbättningar, feber, hudutslag, kräkningar, illamående, diarré, huvudvärk, perifert ödem, onormalt leverfunktionstest, respiratorisk distress och buksmärtor.

Biverkningarna var vanligen milda till måttliga. Inga kliniskt signifikanta skillnader kunde iaktas när säkerhetsuppgifterna analyserades med avseende på ålder, ras eller kön.

Tabell över biverkningar

Då majoriteten av studierna var öppna, visar nedanstående tabell alla biverkningar med ett möjligt kausalt samband, och deras frekvens hos 1 873 vuxna från poolade terapeutiska (1 603) och profylaktiska (270) studier, indelade efter organklass..

Frekvensen uttrycks som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighet.

Biverkningar rapporterade hos patienter som fått vorikonazol:

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		sinuit	pseudomembranös kolit		
Neoplasier benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					skivepitel-cancer*
Blod och lymfsystemet		agranulocytos ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi	benmärgssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminerad intravaskulär koagulation	
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktoid reaktion	
Endokrina systemet			binjure-insufficiens, hypothyreoidism	hypertyreoidism	
Metabolism och nutrition	perifert ödem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi			
Psykiska störningar		depression, hallucinationer, ångest, sömnlöshet, agitation, förvirring			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	krampanfall, synkope, tremor, hypertoni ³ , parestesi, sömnhighet, yrsel	hjärnödem, encefalopati ⁴ , extrapyramidala symtom ⁵ , perifer neuropati, ataxi, hypoestesi, smakrubbingar	hepatisk encefalopati, Guillain-Barrés syndroms, nystagmus	

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till <1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till <1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Ögon	synnedsättning ⁶	näthinneblödning	synnervsstörning ⁷ , papillödem ⁸ , okulogyr kris, diplopi, sklerit, blefarit	optisk atrofi, horhinnegrumling	
Öron och balansorgan			hypoakusi, svindel, tinnitus		
Hjärtat		supraventrikulär arytmi, takykardi, bradykardi	kammarflimmer, ventrikulära extrasystolier, ventrikulär takykardi, förlängt QT-intervall, supraventrikulär takykardi	torsades de pointes, totalt AV-block, grenblock, nodal arytmi	
Blodkärl		hypotoni, flebit	tromboflebit, lymfangit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	andnöd ⁹	akut respiratoriskt distresssyndrom, lungödem			
Magtarmkanalen	diarré, kräkningar, buksmärta, illamående	keilit, dyspepsi, förstoppning, gingivit	peritonit, pankreatit, tungödem, duodenit, gastroenterit, glossit		
Lever och gallvägar	onormala leverfunktionsvärden	gulsot, kolestatisk gulsot, hepatit ¹⁰	leversvikt, förstörd lever, kolecystit, kolelitiatis		
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	exfoliativ dermatit, alopeci, makulopapulösa utslag, pruritis, erytem	Stevens-Johnsons syndrom, fototoxicitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatit, papulöst hudutslag, makulärt hudutslag, eksem	toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), angioödem, aktinisk keratos*, pseudoporfyri erytem multiforme, psoriasis, läkemedelsutslag	kutan lupus erythematosus*, fräknar*, lentigo*

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskoskeletala systemet och bindväv		ryggsmärta	artrit		periostit*
Njurar och urinvägar		akut njursvikt, hematuri	tubulär njurnekros, proteinuri, nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	pyrexia	bröstmärta, ansiktsödem ¹¹ , asteni, frossa	reaktion vid infusionstället, influensaliknande sjukdom		
Undersökningar		förhöjt blodkreatininvärde	förhöjt blodureavärde, förhöjt blodkolesterolvärde		

* Biverkningar som har identifierats efter godkännandet

¹ Inklusiva febril neutropeni och neutropeni.

² Inklusiva immunologisk trombocytopen purpura.

³ Inklusiva nackstelhet och stelkramp.

⁴ Inklusiva hypoxi-ischemisk encefalopati och and metabol encefalopati.

⁵ Inklusiva akatisi och parkinsonism.

⁶ Se astycket "Synnedsättningar" i avsnitt 4.8.

⁷ Långvarig optisk neurit har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Se avsnitt 4.4.

⁸ Se avsnitt 4.4.

⁹ Inklusiva dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.

¹⁰ Inklusiva läkemedelsinducerad leverskada, toxisk hepatit, hepatocellulär skada och levertoxicitet.

¹¹ Inklusiva periorbitalt ödem, läppödem, och munödem.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Synnedsättningar

I kliniska studier var synnedsättningar (inkluderande dimsyn, ljusskygghet, kloropsi, kromatopsi, färgblindhet, cyanopsi, ögonstörningar, halofenomen, nattblindhet, oscillopsi, fotopsi, skintillerande skotom, nedsatt synskärpa, förstärkt synupplevelse av ljus, synfältsdefekt, glaskroppsgrumlingar och xantopsi) med vorikonazol mycket vanliga. Dessa synnedsättningar var övergående och fullständigt reversibla, merparten gick spontant över inom 60 minuter och inga kliniskt signifikanta långtidseffekter av synen observerades. Det fanns belegg för att de mildras vid upprepad dosering av vorikonazol. Synnedsättningarna var vanligtvis milda, resulterade sällan i att behandlingen avbröts och sattes inte i samband med långtidseffekter. Synnedsättningarna kan tänkas ha ett samband med högre plasmakoncentrationer och/eller doser.

Verkningsmekanismen är oklar, men reaktionen sker med stor sannolikhet i retina. I en studie på friska frivilliga av vorikonazols inverkan på retinafunktionen, orsakade vorikonazol en minskning av elektroretinogram (ERG)-vågornas amplitud. ERG mäter elektriska strömmar i retina. Någon

förändring av ERG efter 29 dagars behandling noterades inte och samtliga förändringar var helt reversibla efter utsättande av vorikonazol.

Förekomst av långvariga synförändringar har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

Hudreaktioner

Hudreaktioner var mycket vanliga hos patienter som behandlats med vorikonazol i kliniska prövningar. Dessa patienter hade dock allvarliga bakomliggande sjukdomar och behandlades med ett flertal andra läkemedel samtidigt. Svårighetsgraden av merparten av hudutslagen var mild till måttlig. Patienter har utvecklat svåra kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (mindre vanliga), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (sällsynta), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (sällsynta) samt erytema multiforme (sällsynta) vid behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.4).

Om en patient utvecklar hudutslag ska denne observeras noga och Voriconazole Hikma ska sättas ut om hudförändringarna förvärras. Vid framförallt långtidsbehandling har fotosensitivitetsreaktioner rapporterats, såsom fräknar, lentigo och aktinisk keratos (se avsnitt 4.4).

Skivepitelcancer i huden har rapporterats hos patienter som behandlats med vorikonazol under längre perioder, mekanismen bakom detta har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Leverfunktionsprover

Den sammanlagda incidensen av transaminasförhöjningar $> 3 \times \text{ULN}$ (inte nödvändigtvis en biverkning) i det kliniska programmet med vorikonazol var 18% (319/1768) hos vuxna och 25,8% (73/283) hos pediatrika patienter som fått vorikonazol för poolad terapeutisk eller profylaktisk användning. Avvikelse i leverfunktionsprover kan eventuellt sättas i samband med högre plasmakoncentrationer och/eller doser. Merparten av de onormala leverfunktionsproverna återgick till det normala under behandlingen utan dosjustering, eller efter dosjustering, inklusive avbruten behandling.

Vorikonazol har satts i samband med allvarliga fall av levertoxicitet hos patienter med andra allvarliga bakomliggande tillstånd. Dessa inkluderar fall av ikterus, hepatit och leversvikt som lett till döden (se avsnitt 4.4).

Infusionsrelaterade reaktioner

Under infusionen av den intravenösa formuleringen av vorikonazol i friska frivilliga försökspersoner, uppträdde fall av anafylaktoidliknande reaktioner, inkluderande rodnad, feber, svettningar, takykardia, "trångt i bröstet", dyspné, matthet, illamående, klåda och utslag. Symtomen uppträdde omedelbart vid start av infusionen (se även avsnitt 4.4).

Profylax

I en öppen, jämförande, multicenterstudie som jämförde vorikonazol och itraconazol som primärprofylax hos vuxna och tonåriga mottagare av allogent HSCT utan tidigare belagd eller trolig IFI, rapporterades utsättning av vorikonazol på grund av biverkningar hos 39,3 % av försökspersonerna jämfört med 39,6 % av försökspersonerna i itraconazolarmen. Behandlingsrelaterade leverbiverkningar ledde till permanent utsättning av studieläkemedlet för 50 försökspersoner (21,4 %) behandlade med vorikonazol och för 18 försökspersoner (7,1 %) som behandlades med itraconazol.

Pediatrik population

Säkerheten av vorikonazol har studerats på 288 barn, 2 till < 12 år gamla (169) och 12 till < 18 år gamla (119), vilka fick vorikonazol för profylaktisk (183) eller terapeutisk användning (105) i kliniska studier. Säkerheten för vorikonazol undersöktes hos ytterligare 158 pediatrika patienter, 2 till < 12 år gamla, i compassionate use program. Säkerheten för vorikonazol undersöktes hos ytterligare 158 pediatrika patienter, 2 till < 12 år gamla, i compassionate use program. Sammantaget liknade

säkerhetsprofilen för vorikonazol hos barn den som sågs hos vuxna. Hos pediatrika patienter sågs en tendens till högre frekvens av förhöjda leverenzymvärden, rapporterade som biverkningar i kliniska prövningar, jämfört med vuxna (14,2 % förhöjda transaminasvärden hos barn jämfört med 5,3 % hos vuxna). Data efter marknadsintroduktion tyder på en högre incidens för hudreaktioner (särskilt erytema) i barnpopulationen än jämfört med vuxna. Hos de 22 patienter yngre än två år som behandlades med vorikonazol i ett compassionate use program, rapporterades följande biverkningar, (för vilka samband med vorikonazol inte kan uteslutas): fotosensitivitetsreaktion (1), arytm (1), pankreatit (1), förhöjda bilirubinvärden (1), förhöjda leverenzymvärden (1), hudutslag, och papillödem (1). Fall av pankreatit hos barn har rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V

4.9 Överdoser

I kliniska studier inträffade 3 fall av oavsiktlig överdosering. Samtliga fall inträffade hos barn, som fick upp till 5 gånger den rekommenderade intravenösa dosen av vorikonazol. En enstaka biverkan rapporterades, vilket var fotofobi som varade i 10 minuter.

Det finns ingen känd antidot mot vorikonazol.

Vorikonazol hemodialyseras med en clearance av 121 ml/min. Den intravenösa vehikeln, SBECD, hemodialyseras med en clearance av 55 ml/min. Vid en överdos kan hemodialys bidra till att avlägsna vorikonazol och SBECD ur kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk – triazolderivat, ATC-kod: J02AC03

Verkningsmekanism

Vorikonazol är ett antimykotikum av triazoltyp. Den primära verkningsmekanismen är hämning av svampens CYP450-medierade 14 alfa-steroldemetylas, som är ett viktigt steg i biosyntesen av ergosterol. Ackumulering av 14 alfa-steroldemetylas står i relation till efterföljande brist på ergosterol i svampens cellmembran och kan vara orsaken till vorikonazols antimykotiska aktivitet. Vorikonazol har visat sig vara mer selektivt för mykotiska CYP450-enzymmer än för olika CYP450-enzymssystem hos däggdjur.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

I 10 terapeutiska prövningar, var medianen för genomsnitts- och maximumplasmakoncentrationerna hos enskilda försökspersoner i studierna 2 425 ng/ml (interkvartil spridning 1 193 till 4 380 ng/ml) respektive 3 742 ng/ml (interkvartil spridning 2 027 till 6 302 ng/ml). Man fann inget positivt samband mellan den genomsnittliga, maximala eller minimala plasmakoncentrationen av vorikonazol och effekt i terapeutiska prövningar och detta samband har inte undersökts i profylaktiska studier.

Farmakokinetiska-farmakodynamiska analyser av data från kliniska prövningar identifierade positiva samband mellan plasmakoncentrationer av vorikonazol och såväl onormala leverfunktionsvärden som synstörningar. Dosjusteringar har inte undersökts i profylaxstudier.

Klinisk effekt och säkerhet

In vitro uppvisar vorikonazol bredspektrumaktivitet med antimykotisk aktivitet mot *Candida*-species (inklusive flukonazolresistenta *C. krusei* och resistenta stammar av *C. glabrata* och *C. albicans*) samt fungicid aktivitet mot alla *Aspergillus*-species som testats. Vorikonazol visar också fungicid aktivitet *in vitro* mot uppseglande svamp patogener inklusive t.ex. *Scedosporium* eller *Fusarium*, vilka har begränsad känslighet mot existerande antimykotiska medel.

Klinisk effekt (definierat som partiellt eller fullständigt svar), har visats för infektioner orsakade av *Aspergillus* spp. inklusive *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., inkluderande *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis* och ett begränsat antal *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* och *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., inklusive *S. apiospermum*, *S. prolificans* och *Fusarium* spp.

Andra behandlade svampinfektioner (ofta med antingen partiellt eller fullständigt svar) inkluderade enstaka fall av infektioner med *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. inklusive *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* och *Trichosporon* spp. inklusive *T. beigeli*.

Aktivitet *in vitro* mot kliniska isolat har observerats för *Acremonium* spp, *Alternaria* spp, *Bipolaris* spp, *Cladophialophora* spp och *Histoplasma capsulatum*, där de flesta stammarna hämmades av koncentrationer av vorikonazol i området 0,05 till 2 µg/ml.

Aktivitet *in vitro* har visats mot följande patogener, men den kliniska signifikansen är inte känd: *Curvularia* spp och *Sporothrix* spp.

Brytpunkter

Prover för svampkultur och andra relevanta laboratorieundersökningar (serologi, histopatologi) bör tas innan behandling, för att isolera och identifiera de organismer som orsakar infektionen. Behandling kan påbörjas innan resultaten av kulturer och andra laboratorieundersökningar är kända, men så snart dessa resultat finns tillgängliga bör behandlingen mot infektionen anpassas därefter.

Species mest förekommande vid humana infektioner innefattar *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* och *C. krusei* vilka alla vanligtvis uppvisar minsta inhibitoriska koncentration (MIC) mindre än 1 mg/l för vorikonazol.

Dock är aktiviteten *in vitro* för vorikonazol mot *Candida*-species inte konstant. Exempelvis för *C. glabrata* är minsta inhibitoriska koncentration (MIC) för vorikonazol hos flukonazol-resistenta isolat proportionellt högre än för flukonazol-känsliga isolat. Därför skall alltid försök göras att identifiera *Candida* på artnivå. Om antimykotiskt känslighetstest finns tillgängligt kan MIC-resultatet tolkas genom att använda brytpunktskriterier fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST-brytpunkter

Candida-species	MIC brytpunkt (mg/l)	
	≤S (Känslighet)	>R (Resistens)
<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	Otillräcklig evidens
<i>Candida krusei</i> ³	Otillräcklig evidens
Övriga <i>Candida</i> spp. ⁴	Otillräcklig evidens

¹ Stammar med MIC-värden över brytpunkter för känslighet (S) är ovanliga eller har ännu ej rapporterats. Identifikation och antimikrobiellt känslighetstest av ett sådant isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste det skickas till ett referenslaboratorium.

² I kliniska prövningar var svaret på vorikonazolbehandling 21 % lägre hos patienter med infektioner med *C. glabrata* jämfört patienter med infektioner med *C. albicans*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis*. *In vitro*-data visade en något ökad resistens för *C. glabrata* gentemot vorikonazol.

³ I kliniska prövningar var svaret på vorikonazolbehandling likvärdigt vid infektioner med *C. krusei* som vid *C. albicans*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis*. Dock, var endast 9 fall tillgängliga för EUCAST-analys vilket för närvarande är otillräcklig evidens för att bestämma kliniska brytpunkter för *C. krusei*.

⁴ EUCAST har inte fastställt icke artrelaterade brytpunkter för vorikonazol.

Klinisk erfarenhet

Klinisk utläkning i detta avsnitt definieras som fullständig eller partiell utläkning.

Aspergillus-infektioner – effekt hos aspergilluspatienter med dålig prognos

Vorikonazol har fungicid aktivitet mot *Aspergillus* spp. *in vitro*. Förbättrad effekt och överlevnad visades för vorikonazol i förhållande till konventionellt amfotericin B vid primär behandling av akut invasiv aspergillos i en öppen, randomiserad multicenterstudie av 277 immunsupprimerade patienter vid behandling i 12 veckor. Vorikonazol administrerades intravenöst med en laddningsdos på 6 mg/kg var 12: e timme under de första 24 timmarna följt av en underhållsdos på 4 mg/kg var 12: e timme i minst 7 dagar. Behandlingen kunde sedan överföras till den orala formuleringen med en dos på 200 mg var 12: e timme. Mediantiden för i.v.-behandlingen med vorikonazol var 10 dagar (intervall 2–85 dagar). Efter i.v.-behandling med vorikonazol var mediandurationen av oral behandling med vorikonazol 76 dagar (intervall 2–232 dagar).

Ett tillfredsställande globalt svar (fullständig eller partiell resolution av alla tillhörande symtom, röntgenologiska/bronkoskopiska avvikelser som förekom vid randomisering) sågs hos 53 % av de vorikonazolbehandlade patienterna jämfört med 31 % av patienterna behandlade med jämförelsepreparatet. Överlevnadsfrekvensen mer än 84 dagar var statistiskt signifikant högre för patienter behandlade med vorikonazol i förhållande till jämförelsepreparatet och en kliniskt och statistiskt signifikant fördel för vorikonazol visades för både tid till död och tid till avbrytande av deltagande i studien beroende på toxiska effekter.

Denna studie bekräftade fynd från en tidigare prospektivt designad studie där man fick ett positivt utfall för försökspersoner med riskfaktorer som gav dålig prognos, inkluderande avstöttningsreaktion hos transplanterade och framför allt cerebrala infektioner (normalt förenat med nära 100 % mortalitet).

Studierna inkluderade cerebral-, sinus-, pulmonar- och disseminerad aspergillos hos patienter med benmärgs- och solida organtransplantat, hematologisk malignitet, cancer och AIDS.

Candidemi hos patienter utan neutropeni

Effekten av vorikonazol jämfört med en behandling med amfotericin B följt av flukonazol som primär behandling vid candidemi har undersökts i en öppen jämförande studie. 370 patienter (äldre än 12 år), utan neutropeni och med dokumenterad växt av candida i blodet inkluderades, och av dessa behandlades 248 med vorikonazol. 9 patienter i vorikonazolgruppen och 5 i gruppen som gavs amfotericin B följt av flukonazol hade också laboratorieverifierad djup svampinfektion. Patienter med njurinsufficiens uteslöts ur studien. Medianbehandlingstiden var 15 dagar i båda behandlingsgrupperna. I den primära analysen bedömdes behandlingssvaret av en utvärderingsgrupp

(Data review committee-DRC) utan kännedom om vilket läkemedel som givits. Positivt svar definierades som att samtliga kliniska infektionstecken försvunnit eller förbättrats och att *Candida* hade eradikerats från blodet och alla infekterade djupa vävnader 12 veckor efter behandlingens avslutande (End of treatment-EOT). Patienter som inte kunde följas upp efter 12 veckor bedömdes som behandlingsmisslyckanden. Vid denna analys sågs ett positivt svar hos 41 % av patienterna, lika i båda behandlingsarmarna.

I en sekundäranalys som använde DRC-bedömningar vid sista tillgängliga tidpunkt i studien (EOT, eller 2,6 eller 12 veckor efter EOT) uppskattades ett positivt svar till 65 % resp. 71 % för vorikonazolgruppen och gruppen med amfotericin B följt av flukonazol. Den kliniska prövarens bedömning av lyckat utfall vid respektive tidpunkt visas i tabellen.

<i>Tidpunkt</i>	<i>Vorikonazol</i> (<i>N</i> = 248)	<i>Amfotericin B</i> → <i>flukonazol</i> (<i>N</i> = 122)
<i>EOT</i>	178 (72 %)	88 (72 %)
<i>2 veckor efter EOT</i>	125 (50 %)	62 (51 %)
<i>6 veckor efter EOT</i>	104 (42 %)	55 (45 %)
<i>12 veckor efter EOT</i>	104 (42 %)	51 (42 %)

Allvarliga behandlingsresistenta *Candida*-infektioner

Studien inkluderade 55 patienter med allvarliga behandlingsresistenta systemiska *Candida* infektioner (inklusive disseminerad candidemi och andra invasiva *Candida*-infektioner) där tidigare antimykotisk behandling framförallt med flukonazol, hade varit ineffektiv. Klinisk effekt sågs hos 24 patienter (15 fullständiga, 9 partiella svar). Vid infektioner av flukonazol resistent non-*albicans* arter, sågs klinisk effekt hos 3/3 *C. krusei* (3 fullständiga svar) och 6/8 *C. glabrata* (5 fullständiga, 1 partiellt svar). Dessa kliniska data stöds av inkomplett information om känsligheten.

Scedosporium- och *Fusarium*-infektioner

Vorikonazol visades ha effekt mot följande sällsynta svamp patogener:

Scedosporium spp.: Positivt svar på vorikonazolbehandling sågs hos 16 (6 fullständiga, 10 partiella svar) av 28 patienter infekterade med *S. apiospermum* och hos 2 (båda partiella svar) av 7 patienter infekterade med *S. prolificans*. Dessutom sågs ett positivt svar hos 1 av 3 patienter med infektioner orsakade av mer än en organism, inklusive *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (3 fullständiga, 4 partiella svar) av 17 patienter behandlades framgångsrikt med vorikonazol. Av dessa 7 patienter hade 3 en ögoninfektion, en hade en sinusit och 3 hade disseminerad infektion. Ytterligare 4 patienter med fusarios hade en infektion som orsakats av flera organismer, 2 av dessa patienter uppnådde klinisk utläkning.

Majoriteten av patienterna som fått vorikonazolbehandling mot de ovan nämnda sällsynta infektionerna var intoleranta eller refraktära mot tidigare antimykotisk behandling.

Primärprofylax av invasiva svampinfektioner – Effekt hos mottagare av HSCT utan tidigare belagd eller trolig IFI

Vorikonazol jämfördes med itraconazol som primärprofylax i en öppen, jämförande multicenterstudie av vuxna och tonåriga mottagare av HSCT utan tidigare belagd eller trolig IFI. Framgångsrik profylax definierades som förmåga att fortsätta profylaktisk användning av studieläkemedlet i 100 dagar efter HSCT (utan avbrott >14 dagar) och överlevnad utan belagd eller trolig IFI i 180 dagar efter HSCT. Den modifierade intent-to-treat-(MITT)-gruppen omfattade 465 mottagare av allogent HSCT varav 45 % hade AML. 58 % av samtliga patienter genomgick myeloablative konditioneringsregimer. Profylax med studieläkemedlet sattes in omedelbart efter HSCT: 224 fick vorikonazol och 241 fick itraconazol.

Mediandurationen av profylax med studieläkemedlet var 96 dagar för vorikonazol och 68 dagar för itraconazol i MITT-gruppen.

Framgångsfrekvens och sekundära effektmått visas i tabellen nedan:

Studiens effektmått	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Skillnad i andelar och 95% konfidensintervall (KI)	P-värde
Framgång dag 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %) **	0,0002**
Framgång dag 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %) **	0,0006**
Slutfört minst 100 dagars profylax med studieläkemedlet	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Överlevde till dag 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Utvecklade belagd eller trolig IFI till dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Utvecklade belagd eller trolig IFI till dag 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Utvecklade belagd eller trolig IFI under profylax med studieläkemedlet	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Primärt effektmått i studien

** Skillnad i andelar, 95 % KI och p-värden beräknade efter justering för randomisering

Frekvensen av genombrotts-IFI dag 180 och det primära effektmåttet i studien, som är framgång dag 180 för patienter med AML respektive myeloablative konditioneringsregimer, visas i tabellen nedan:

AML

Studiens effektmått	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (KI)
Genombrotts-IFI – dag 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Framgång dag 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %) ***

* Studiens primära effektmått

** Användning av en marginal på 5 %, ”non-inferiority” visas.

*** Skillnad i andelar, 95 % KI beräknade efter justering för randomisering

Myeloablative konditioneringsregimer

Studiens effektmått	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (KI)
Genombrotts-IFI – dag 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Framgång dag 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1% (8,5 %, 31,7 %) ***

* Studiens primära effektmått

** Användning av en marginal på 5 %, ”non-inferiority” visas.

*** Skillnad i andelar, 95 % KI beräknade efter justering för randomisering

Sekundärprofylax av IFI – Effekt hos HSCT-mottagare med tidigare belagd eller trolig IFI
Vorikonazol undersöktes som sekundärprofylax i en öppen, icke-jämförande multicenterstudie på vuxna HSCT-mottagare med tidigare belagd eller trolig IFI. Det primära effektmåttet var frekvens av belagd eller trolig IFI under det första året efter HSCT. MITT-gruppen omfattade 40 patienter med

tidigare IFI, varav 31 med aspergillos, 5 med candidiasis och 4 med andra IFI. Mediandurationen av profylax med studieläkemedlet var 95,5 dagar i MITT-gruppen.

Belagd eller trolig IFI utvecklades hos 7,5 % (3/40) av patienterna under det första året efter HSCT, varav en candidemi, en scedosporios (båda recidiv av tidigare IFI) och en zygomycos. Överlevnadsfrekvensen dag 180 var 80,0 % (32/40) och var efter 1 år 70,0 % (28/40).

Behandlingsduration

I kliniska studier fick 705 patienter behandling med vorikonazol i mer än 12 veckor, varav 164 patienter fick vorikonazol i mer än 6 månader.

Pediatrisk population

53 barn i åldrarna 2 till < 18 år behandlades med vorikonazol i två prospektiva, öppna, icke-jämförande, kliniska multicenterprövningar. En studie rekryterade 31 patienter med möjlig, belagd eller trolig invasiv aspergillos (IA), varav 14 patienter hade belagd eller trolig IA och ingick i MITT-effektanalyserna. Den andra studien rekryterade 22 patienter med invasiv candidiasis inklusive candidemi (ICC) och esofageal candidiasis (EC) som krävde antingen primär eller räddande behandling, varav 17 ingick i MITT-effektanalyserna. För patienterna med IA var den totala globala svarsfrekvensen 64,3 % (9/14) efter 6 veckor, den globala svarsfrekvensen var 40 % (2/5) för patienterna i åldrarna 2 till < 12 år och 77,8 % (7/9) för patienterna i åldrarna 12 till < 18 år. För patienterna med ICC var den globala svarsfrekvensen vid EOT 85,7 % (6/7) och för patienterna med EC var den globala svarsfrekvensen 70 % (7/10) vid EOT. Den totala svarsfrekvensen (ICC i kombination med EC) var 88,9 % (8/9) för patienterna i åldrarna 2 till < 12 år och 62,5 % (5/8) för patienterna i åldrarna 12 till < 18 år.

Kliniska studier av QTc intervall

En placebo kontrollerad, randomiserad, engångsdos, crossover-studie utfördes på friska frivilliga för att studera effekt på QTc intervall efter tre orala doser av vorikonazol och ketokonazol. Efter administrering av 800, 1 200 och 1 600 mg vorikonazol var den i medeltal maximala ökningen av QTc, justerat för placebo, 5,1, 4,8 respektive 8,2 msek. För ketokonazol 800 mg var ökningen 7,0 msek. Ingen patient i någon grupp erhöll en ökning av QTc som var ≥ 60 msek från baslinjen. Ingen patient erhöll ett intervall som överskred den eventuellt kliniskt relevanta tröskeln 500 msek.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos vorikonazol har karaktäriserats hos friska frivilliga försökspersoner, specifika populationer och patienter. Vid oral administrering av 200 mg eller 300 mg två gånger dagligen i 14 dagar hos patienter med risk för aspergillos (framför allt patienter med maligna neoplasmer av lymfatisk eller hematopoetisk vävnad) överensstämde de observerade farmakokinetiska egenskaperna snabb och jämn absorption, ackumulering och icke-linjär farmakokinetik med de som setts hos friska försökspersoner.

Farmakokinetiken hos vorikonazol är icke-linjär beroende på mättnad av metabolismen. En proportionellt större ökning av exponering ses med ökande dos. Det beräknas att en ökning av den perorala dosen från 200 mg två gånger dagligen till 300 mg två gånger dagligen, i genomsnitt leder till en 2,5-faldig ökning i exponering (AUC_T). Den orala underhållsdosen på 200 mg (eller 100 mg för patienter under 40 kg) uppnår en liknande vorikonazol-exponering som intravenös vorikonazol 3 mg/kg. En 300 mg (eller 150 mg för patienter under 40 kg) oral underhållsdos ger en liknande vorikonazol-exponering som intravenös 4 mg/kg. När den rekommenderade intravenösa eller perorala

doseringen administreras, uppnås plasmakoncentrationer nära steady-state inom de först 24 timmarna. Vid en upprepad dosering två gånger dagligen, utan laddningsdos, sker en ackumulering med steady-state plasmakoncentrationer av vorikonazol uppnådda vid dag 6, hos större delen av försökspersonerna.

Absorption

Vorikonazol absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) uppnås 1–2 timmar efter given dos. Den totala biotillgängligheten av vorikonazol uppskattas till 96 % vid oral administrering. När upprepade doser av vorikonazol ges tillsammans med föda med ett högt fettinnehåll minskar C_{max} och AUC_{τ} med 34 % respektive 24 %. Absorptionen av vorikonazol påverkas inte av förändringar i magsäckens pH.

Distribution

Vorikonazols distributionsvolym vid steady-state uppskattas till 4,6 l/kg, vilket tyder på omfattande distribution till vävnad. Plasmaproteinbindningen uppskattas till 58 %. Prover på cerebrospinalvätska från 8 patienter visade detekterbara koncentrationer av vorikonazol hos samtliga patienter.

Biotransformation

Studier *in vitro* visar att vorikonazol metaboliseras av leverns cytokrom P450-isoenzymer CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A4.

Den interindividuella variabiliteten för vorikonazols farmakokinetik är hög.

Studier *in vivo* indikerar att CYP2C19 är signifikant involverat i metabolismen av vorikonazol. Detta enzym uppvisar genetisk polymorfism. Till exempel kan 15-20 % av den asiatiska befolkningen förväntas vara långsamma metaboliserare. För kaukasier och svarta är prevalensen av långsamma metaboliserare 3-5 %. Studier som har genomförts hos kaukasiska och japanska friska försökspersoner har visat att långsamma metaboliserare i genomsnitt har 4 gånger högre exponering av vorikonazol (AUC_{τ}) än sina motsvarigheter homozygota snabba metaboliserare. Försökspersoner som är heterozygota snabba metaboliserare har i genomsnitt 2 gånger högre exponering av vorikonazol än sina motsvarigheter homozygota snabba metaboliserare.

Den huvudsakliga metaboliten av vorikonazol är N-oxiden, som utgör 72 % av cirkulerande radioaktivt märkta metaboliter i plasma. Den här metaboliten har minimal antimykotisk aktivitet och förväntas inte bidra till den samlade effekten av vorikonazol.

Eliminering

Vorikonazol elimineras via hepatiske metabolism med mindre än 2 % av dosen oförändrat utsöndrad i urinen.

Efter administrering av en radioaktivt märkt dos av vorikonazol återfinns ca 80 % av radioaktiviteten i urinen efter upprepad intravenös dosering och 83 % efter upprepad peroral dosering. Merparten (>94 %) av den totala radioaktiviteten utsöndras under de första 96 timmarna efter både oral och intravenös administrering.

Den terminala halveringstiden för vorikonazol är dosberoende och är ca 6 timmar vid 200 mg (peroralt). På grund av den icke-linjära farmakokinetiken, är den terminala halveringstiden inte användbar för att förutsäga ackumulering eller elimination av vorikonazol.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Kön

I en studie med upprepad peroral dosering var C_{max} och AUC_{τ} 83 % respektive 113 % högre hos friska unga kvinnor än hos friska unga män (18-45 år). I samma studie sågs inga signifikanta skillnader i C_{max} och AUC_{τ} mellan friska äldre män och friska äldre kvinnor (≥ 65 år).

I det kliniska programmet gjordes ingen dosjustering baserat på kön. Säkerhetsprofilen och plasmakoncentrationerna som sågs hos manliga och kvinnliga patienter var likartade. Ingen dosjustering baserat på kön är därför nödvändig.

Äldre

I en studie med upprepad peroral dosering var C_{max} och AUC_{τ} hos friska äldre män (≥ 65 år) 61 % respektive 86 % högre än hos friska unga män (18-45 år). Inga signifikanta skillnader i C_{max} och AUC_{τ} sågs mellan friska äldre kvinnor (≥ 65 år) och friska unga kvinnor (18-45 år).

I de terapeutiska studierna gjordes ingen dosjustering baserat på ålder. Ett samband mellan plasmakoncentration och ålder observerades. Vorikonazols säkerhetsprofil hos unga och äldre patienter var likartad och därför behövs ingen dosjustering för äldre (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Den rekommenderade dosen till barn och ungdomar är baserad på en farmakokinetisk analys av data från 112 immunsupprimerade barn, 2 till <12 år och 26 immunsupprimerade ungdomar i åldern 12 till <17 år. Multipla intravenösa doser på 3, 4, 6, 7 och 8 mg/kg två gånger dagligen och upprepade orala doser (med pulver till oral suspension) på 4 mg/kg, 6 mg/kg och 200 mg två gånger dagligen har utvärderats i 3 pediatrika farmakokinetiska studier. Intravenös bolusdos av 6 mg/kg i.v. två gånger dagligen dag 1 följt av 4 mg/kg intravenös dos två gånger dagligen och 300 mg orala tabletter två gånger dagligen har utvärderats i en farmakokinetisk studie på ungdomar. Större variabilitet mellan individer observerades hos barn jämfört med vuxna.

En jämförelse av barns respektive vuxnas farmakokinetiska data indikerar att den förväntade totala exponeringen (AUC_{τ}) hos barn efter administrering med en 9 mg/kg i.v. bolusdos var jämförbar med den hos vuxna efter en 6 mg/kg i.v. bolusdos. Den förväntade totala exponeringen i barn efter intravenösa underhållsdoser på 4 respektive 8 mg/kg två gånger dagligen var jämförbar med den hos vuxna efter 3 respektive 4 mg/kg i.v. två gånger dagligen. Den förutspådda totala exponeringen hos barn efter en oral underhållsdos på 9 mg/kg (maximalt 350 mg) två gånger dagligen var jämförbar med den hos vuxna efter 200 mg oralt två gånger dagligen. En 8 mg/kg intravenös dos ger en exponering av vorikonazol som är cirka två gånger högre än en 9 mg/kg oral dos.

Den högre intravenösa underhållsdosen till barn i förhållande till vuxna reflekterar den högre elimineringskapaciteten hos barn på grund av en större kvot levermassa i förhållande till kroppsmassa. Oral biotillgänglighet kan dock vara begränsad hos barn med malabsorption och mycket låg kroppsvikt för sin ålder. I sådana fall rekommenderas intravenös administrering av vorikonazol.

Exponeringar av vorikonazol hos majoriteten av de unga patienterna var jämförbar med de hos vuxna som fått samma dosering. Dock har en lägre exponering av vorikonazol observerats hos vissa unga ungdomar med låg kroppsvikt jämfört med vuxna. Det är troligt att dessa patienter metaboliserar vorikonazol på ett som mer liknar barns än vuxnas. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys bör 12 - till 14-åriga ungdomar som vägde mindre än 50 kg, få barndoser (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatininnivåer $> 2,5$ mg/dl), sker en ackumulering av den intravenösa vehikeln, SBECD (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Efter en peroral engångsdos (200 mg) var AUC 233 % högre hos försökspersoner med lätt till måttlig levercirros (Child-Pugh A och B) jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Proteinbindningen av vorikonazol påverkades inte av nedsatt leverfunktion.

I en studie med upprepade perorala doser var AUC_T likartad hos försökspersoner med måttlig levercirros (Child-Pugh B) som fick 100 mg två gånger dagligen och försökspersoner med normal leverfunktion som fick 200 mg två gånger dagligen. Farmakokinetiska data för patienter med kraftig levercirros (Child-Pugh C) saknas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering av vorikonazol tyder på att levern är målorganet. Levotoxicitet inträffade vid plasmaexponering liknande den som uppnås vid terapeutiska doser hos människa, liksom för andra antimykotiska preparat. I råtta, mus och hund inducerade vorikonazol små binjurförändringar. Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet eller carcinogen potential visade inga särskilda risker för människa.

I reproduktionsstudier visades vorikonazol vara teratogen hos råtta och embryotoxisk hos kanin vid systemisk exponering jämförbar med den erhållen hos människa vid terapeutiska doser. I den pre- och postnatale utvecklingsstudien i råtta vid exponering lägre än den erhållen hos människa med terapeutiska doser, förlängde vorikonazol tiden för dräktighet och förlossningsarbete, och gav dystoki med maternal mortalitet och reducerad perinatal överlevnad av ungarna som konsekvens. Effekterna på förlossningen är troligen medierade av speciesspecifika mekanismer, omfattande reduktion av östradiolnivåer, och är överensstämmande med de som observerats för andra azol-antimykotiska preparat. Administrering av vorikonazol medförde ingen försämring avseende fertilitet hos han- och honrättor vid exponering liknande den som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

Prekliniska data för den intravenösa vehikeln, SBECD indikerade i toxicitetsstudier med upprepad dosering att de huvudsakliga effekterna var vakuolisering av urinvägsepitel och aktivering av makrofager i lever och lungor. Då GPMT (guinea pig maximisation test) var positivt, bör forskrivare vara medvetna om potentialen för överkänslighet med den intravenösa formuleringen. Gångse studier av gentoxicitet och reproduktionstoxicitet med hjälpämnet SBECD visade inte på någon speciell risk för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med SBECD. En förorening, närvarande i SBECD, har visat sig vara ett alkylterande mutagen medel som visats vara karcinogent hos gnagare. Denna förorening bör betraktas som en substans med karcinogenicitet hos människa. Med tanke på dessa data bör inte behandlingens längd med den intravenösa formuleringen överstiga 6 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sulfobutyleter-beta-cyklodextrinnatrium (SBECD)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Slang och kanyl kan användas för administrering av andra intravenösa läkemedel efter att infusion av Voriconazole Hikma har avslutats.

Blodprodukter och kortvarig infusion av koncentrerad elektrolytlösning:

Elektrolytrubbningar, som hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi ska korrigeras innan behandling med vorikonazol påbörjas (se avsnitt 4.2 och 4.4). Voriconazole Hikma ska ej administreras samtidigt med någon blodprodukt eller någon kortvarig infusion av koncentrerad elektrolytlösning, inte ens om de två infusionerna sker i separata slangar och kanyler.

Parenteral nutrition

Parenteral nutrition (TPN) behöver *inte* avbrytas vid administrering av Voriconazole Hikma, men infusionen ska ske via separat slang och kanyl. Om infusionen sker via flerlumenkateter, ska TPN administreras genom en annan ingång än den som används för Voriconazole Hikma. Voriconazole

Hikma får inte spädas med natriumbikarbonat-infusionsvätska 4,2 %. Blandbarhet med andra koncentrationer är okänd.

Läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel utöver de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter rekonstitution:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 36 timmar vid 2 °C - 8 °C för den rekonstituerade lösningen.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos den spädda infusionsvätskan, har visats i 36 timmar vid 2 °C - 8 °C följt av 3 timmar vid rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synpunkt måste produkten användas omedelbart när den har rekonstituerats. Om lösningen inte används omedelbart, är förvaringstider och betingelser före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C – 8 °C (i kylskåp), såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaring av beredd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml injektionsflaska av klart typ I-glas försluten med en klorbutyl-gummipropp och förseglad med ett snäpplock av aluminium med en röd toppknapp av plast. Förpackningar med 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Innehållet i en injektionsflaska löses upp i antingen 19 ml vatten för injektionsvätskor eller i 19 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektionsvätskor för att ge en uttagbar volym av 20 ml klar lösning innehållande 10 mg/ml vorikonazol. Användning av en 20 ml standardspruta (icke-automatiserad) rekommenderas för att säkerställa att den exakta mängden (19,0 ml) vatten för injektionsvätskor alternativt (9 mg/ml [0,9 %]) natriumklorid för injektionsvätskor mäts upp.

Efter rekonstitution med 19 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, erhålls en klar lösning.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk och eventuellt överbliven lösning ska kastas. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Vid administrering tillsätts den föreskrivna volymen av det rekonstituerade koncentratet till en rekommenderad kompatibel infusionslösning (se nedan) för att erhålla en slutlig lösning av vorikonazol innehållande 0,5–5 mg/ml.

Erforderlig mängd koncentrat Voriconazole Hikma 10mg/ml

Kroppsvikt (kg)	Mängd koncentrat Voriconazole Hikma (10 mg/ml) nödvändig för:				
	Dosering 3 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 4 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 6 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 8 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 9 mg/kg (antal flaskor)
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	-	8,0ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0ml (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 rekonstituerade lösningen kan spädas med:

9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning
Hartmanns lösning
5 % glukos och Ringer-laktat för intravenös infusion
5 % glukos och 0,45 % natriumklorid för intravenös infusion
5 % glukos för intravenös infusion
5 % glukos i 20 mEq kaliumklorid för intravenös infusion
0,45 % natriumklorid för intravenös infusion
5 % glukos och 0,9 % natriumklorid för intravenös infusion

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Portugal

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1004/001 1 injektionsflaska

EU/1/15/1004/002 5 injektionsflaskor

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 maj 2015

Datum för senaste förnyelse:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- ### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

- *Broschyr för sjukvårdspersonal med frågor och svar om fototoxicitet, skivepitelcancer och levertoxicitet;*
 - Informerar sjukvårdspersonal om riskerna för fototoxicitet, skivepitelcancer i huden och levertoxicitet i samband med användning av vorikonazol.
 - Ger sjukvårdspersonal gällande rekommendationer om monitorering och hantering av dessa risker.
 - Påminner sjukvårdspersonal om att använda checklistan för sjukvårdspersonal och patientkortet samt hur man beställer fler exemplar.

- *Checklista för sjukvårdspersonal beträffande fototoxicitet, skivepitelcancer och levertoxicitet:*
 - Påminner sjukvårdspersonal om riskerna för fototoxicitet, skivepitelcancer i huden och levertoxicitet som rapporterats vid användning av vorikonazol.
 - Ger sjukvårdspersonal gällande rekommendationer om monitorering och hantering av dessa risker.
 - Påminner sjukvårdspersonal om att prata med patienten/vårdare om riskerna för fototoxicitet/skivepitelcancer i huden och levertoxicitet, vad man ska vara uppmärksam på, hur och när sjukvården ska kontaktas omedelbart.
 - Påminner sjukvårdspersonal om att ge patienten patientkortet.

- *Patientkort för fototoxicitet och skivepitelcancer:*
 - Påminner patienten om risken för fototoxicitet och skivepitelcancer i huden.
 - Påminner patienten om när och hur relevanta tecken och symtom på fototoxicitet och hudcancer ska rapporteras.
 - Påminner patienten om att vidta åtgärder för att minska risken för hudreaktioner och skivepitelcancer i huden (genom att undvika exponering för direkt solljus samt använda solskydd och skyddande kläder) och om att informera sjukvårdspersonal vid uppkomst av relevanta hudförändringar.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong 1 (eller 5) injektionsflaskor inklusive blue box

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Voriconazole Hikma 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning
vorikonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg vorikonazol.
Efter rekonstitution innehåller varje ml 10 mg vorikonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: sulfobutyleter-beta-cyklodextrinnatrium (SBECD)
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska
5 injektionsflaskor

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för intravenös användning.
Rekonstitueras och spädes före användning.
Injektionsflaska för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett på injektionsflaskan

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Voriconazole Hikma 200 mg pulver till infusionsvätska
vorikonazol
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Rekonstitueras och spädes före användning – se bipacksedel.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Voriconazole Hikma 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning vorikonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Voriconazole Hikma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Voriconazole Hikma
3. Hur du använder Voriconazole Hikma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Voriconazole Hikma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Voriconazole Hikma är och vad det används för

Voriconazole Hikma innehåller den aktiva substansen vorikonazol. Voriconazole Hikma är ett läkemedel mot svampinfektioner. Det verkar genom att döda eller stoppa tillväxten av de svampar som orsakar infektionerna.

Voriconazole Hikma används för att behandla patienter (vuxna och barn från 2 års ålder) med:

- invasiv aspergillos (en typ av svampinfektion som orsakas av *Aspergillus sp.*)
- candidemi (en annan typ av svampinfektion som orsakas av *Candida sp.*) hos icke-neutropena patienter (patienter utan onormalt lågt antal vita blodkroppar)
- svåra invasiva *Candida sp.* infektioner när svampen är motståndskraftig mot flukonazol (ett annat svampläkemedel)
- svåra svampinfektioner orsakade av *Scedosporium sp.* eller *Fusarium sp.* (två olika svamparter)

Voriconazole Hikma är avsett för patienter med försämrade och eventuellt livshotande svampinfektioner.

Förebyggande behandling hos benmärgstransplanterade patienter som löper hög risk att utveckla svampinfektion.

Den här produkten ska endast användas under överinseende av läkare.

2. Vad du behöver veta innan du använder Voriconazole Hikma

Använd inte Voriconazole Hikma:

- Om du är allergisk mot vorikonazol eller mot sulfobutyleter-beta-cyklodextrinnatrium (anges i avsnitt 6).

Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller har tagit några andra läkemedel, även receptfria sådana eller naturläkemedel.

Följande läkemedel får inte tas under din behandling med Voriconazole Hikma:

- terfenadin (används mot allergi)
- astemizol (används mot allergi)
- cisaprid (används mot magbesvär)
- pimozid (används vid behandling av psykisk sjukdom)
- kinidin (används mot oregelbunden hjärtverksamhet)
- rifampicin (används vid behandling av tuberkulos)
- efavirenz (används för behandling av hiv) vid doser om 400 mg eller mer en gång dagligen
- karbamazepin (används vid behandling av kramper)
- fenobarbital (används mot svåra sömnbesvär och kramper)
- ergotalkaloider (t.ex. ergotamin, dihydroergotamin; används mot migrän)
- sirolimus (används till transplanterade patienter)
- ritonavir (används vid behandling av hiv) vid doser om 400 mg eller mer två gånger dagligen
- johannesört (naturläkemedel).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Voriconazole Hikma om:

- du tidigare har fått en allergisk reaktion mot andra azoler
- du har eller tidigare har haft en leversjukdom. Om du har en leversjukdom kan läkaren skriva ut en lägre dos Voriconazole Hikma. Läkaren ska även genom blodprover kontrollera din leverfunktion under tiden som du behandlas med Voriconazole Hikma.
- du har en känd sjukdom i hjärtats muskulatur, oregelbundna hjärtslag, långsamma hjärtslag eller en EKG-förändring som kallas "långt QTc-syndrom".

Undvik allt solljus och exponering för solen under tiden du behandlas med Voriconazole Hikma. Det är viktigt att täcka utsatta delar av huden och att använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF), eftersom huden kan bli mer känslig för solens UV-strålar. Dessa försiktighetsåtgärder gäller även barn.

Medan du behandlas med Voriconazole Hikma ska:

- du omedelbart tala om för läkaren om du får
 - solskada
 - svåra hudutslag eller blåsor
 - skelettsmärta.

Om du får ovanstående hudbesvär kan din läkare remittera dig till en hudläkare som efter en konsultation kan besluta att det är viktigt för dig att bli undersökt regelbundet. Det finns en liten risk att utveckla hudcancer under långtidsanvändning med Voriconazole Hikma.

Din läkare kontrollerar lever- och njurfunktionen genom att ta vissa blodprover.

Barn och ungdomar

Voriconazole Hikma ska inte ges till barn under 2 års ålder.

Andra läkemedel och Voriconazole Hikma

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

En del läkemedel kan påverka eller påverkas av samtidig användning av Voriconazole Hikma.

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel eftersom Voriconazole Hikma inte ska tas samtidigt om det går att undvika:

- ritonavir (för behandling av hiv) i doser om 100 mg två gånger dagligen.

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel eftersom samtidig behandling med Voriconazole Hikma ska undvikas om möjligt, och dosjustering av vorikonazol kan behövas:

- Rifabutin (för behandling av tuberkulos). Om du redan behandlas med rifabutin måste dina blodvärden och biverkningar följas.
- Fenytoin (för behandling av epilepsi). Om du redan behandlas med fenytoin måste koncentrationen av fenytoin i blodet följas under behandlingen med Voriconazole Hikma och dosen kan behöva justeras.

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel eftersom en dosjustering eller kontroll kan behöva göras för att se till att dessa läkemedel och/eller Voriconazole Hikma fortfarande har önskad effekt:

- warfarin och andra antikoagulantia (t.ex. fenprokumon, acenokumarol) (används för att hämma blodets förmåga att levara sig)
- ciklosporin (används till transplanterade patienter)
- takrolimus (används till transplanterade patienter)
- sulfonureider (t.ex. tolbutamid, glipizid och glyburid) (används mot diabetes)
- statiner (t.ex. atorvastatin, simvastatin) (kolesterolsänkande läkemedel)
- benzodiazepiner (t.ex. midazolam, triazolam) (används mot svåra sömnbesvär och stress)
- omeprazol (används vid behandling av magsår)
- P-piller (om du tar Voriconazole Hikma samtidigt som du använder p-piller kan du få biverkningar som illamående och menstruationsrubbnings)
- vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) (används vid behandling av cancer)
- indinavir och andra hiv-proteashämmare (används vid behandling av hiv)
- icke-nukleosida omvänt transkriptas-hämmare (t.ex. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (används vid behandling av hiv) (vissa doser av efavirenz får INTE användas samtidigt som Voriconazole Hikma)
- metadon (används för att behandla heroinmissbruk)
- alfentanil och fentanyl och andra kortverkande opiater som sufentanil (smärtstillande läkemedel som används vid kirurgiska ingrepp)
- oxykodon och andra långverkande opiater som hydrokodon (används vid medelsvår och svår smärta)
- icke-steroida antiinflammatoriska medel (t.ex. ibuprofen, diklofenak) (används för att behandla smärta och inflammation)
- flukonazol (används vid svampinfektioner)
- everolimus (används vid behandling av avancerad njurcancer och hos transplanterade patienter).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Voriconazole Hikma får inte tas under graviditet, om inte din läkare föreskrivit detta. Effektiv preventivmetod ska användas av kvinnor i fertil ålder. Kontakta omedelbart din läkare om du blir gravid under tiden du tar Voriconazole Hikma.

Körförmåga och användning av maskiner

Voriconazole Hikma kan orsaka dimsyn eller obehaglig ljuskänslighet. Medan du upplever något sådant ska du inte köra bil, använda verktyg eller maskiner. Kontakta din läkare om du upplever detta.

Voriconazole Hikma innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 217,6 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 10,9% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder Voriconazole Hikma

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkaren om du är osäker.

Din läkare bestämmer din dos beroende på din vikt och den typ av infektion du har.

Din läkare kan ändra din dos beroende på ditt tillstånd.

Rekommenderad dos till vuxna (inklusive äldre patienter) är följande:

	Intravenös
Dos de första 24 timmarna (Laddningsdos)	6 mg/kg var 12:e timme under de första 24 timmarna
Dos efter de första 24 timmarna (Underhållsdos)	4 mg/kg två gånger dagligen

Beroende på hur behandlingen fungerar kan läkaren ordinera en sänkning av dosen till 3 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen.

Läkaren kan ordinera en sänkning av dosen om du har lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Användning för barn och ungdomar

Rekommenderad dos till barn och ungdomar är:

	Intravenös	
	Barn från 2 år och upp till 12 år och ungdomar 12 till 14 år som väger mindre än 50 kg	Ungdomar 12 till 14 år som väger mer än 50 kg; och ungdomar äldre än 14 år
Dos de första 24 timmarna (Laddningsdos)	9 mg/kg var 12:e timme under de första 24 timmarna	6 mg/kg var 12:e timme under de första 24 timmarna
Dos efter de första 24 timmarna (Underhållsdos)	8 mg/kg två gånger dagligen	4 mg/kg två gånger dagligen

Beroende på hur behandlingen fungerar kan läkaren öka eller minska den dagliga dosen.

Voriconazole Hikma pulver till infusionsvätska kommer att blandas och spädas till rätt koncentration av sjukhusapoteket eller din sköterska. (Se slutet av denna bipacksedel för vidare information)

Det ges till dig som intravenös infusion (i en ven) med en maximal hastighet på 3 mg/kg/timme under 1 till 3 timmar.

Om du eller ditt barn tar Voriconazol Hikma som förebyggande behandling mot svampinfektioner, kan din läkare sluta ge dig Voriconazol Hikma om du eller ditt barn utvecklar behandlingsrelaterade biverkningar.

Om du har glömt att ta Voriconazole Hikma

Eftersom det här läkemedlet ges under medicinsk uppsikt är det osannolikt att en dos skulle glömmas. Om du trots det tror att en dos har glömts tala om det för din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Voriconazole Hikma

Behandlingen med Voriconazole Hikma pågår så länge din läkare föreskriver detta, dock bör inte behandlingens längden med vorikonazol pulver till infusionsvätska överstiga 6 månader.

Patienter med ett försvagat immunförsvar eller patienter med svåra infektioner kan behöva långtidsbehandling för att förhindra att infektionen återvänder. Du kan få byta från intravenös infusion till tabletter när ditt tillstånd förbättras.

När behandling med Voriconazole Hikma avbryts av din läkare bör du inte märka någon effekt av detta.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar uppträder, är de flesta förmodligen obetydliga eller tillfälliga. Några kan dock vara allvarliga och kräva medicinsk vård.

Allvarliga biverkningar – Sluta ta Voriconazole Hikma och sök omedelbart läkare

- Hudutslag
- Gulst; förändringar i blodprov som testar leverns funktion
- Bukspottkörtelinflammation, vilket kan ge symtom som svår buksmärta

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- synnedsättning (synförändringar inklusive dimsyn, förändrat färgseende, onormal överkänslighet för ljus, färgblindhet, ögonstörningar, upplevelse av halofenomen, nattblindhet, gungande synupplevelse, blixtar i synfältet, visuell aura, nedsatt synskärpa, förstärkt synupplevelse av ljus, förlust av delar av det normala synfältet, fläckar framför ögonen)
- feber
- hudutslag
- illamående, kräkningar, diarré
- huvudvärk
- svullna armar och ben
- magsmärta
- andningssvårigheter.
- förhöjda leverenzymvärden

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- bihåleinflammation, inflammation i tandköttet, frossa, kraftlöshet
- minskat antal, även kraftigt, av vissa typer av röda (ibland immunrelaterade) och/eller vita blodkroppar (ibland med feber), minskat antal trombocyter (blodplättar) – celler som hjälper till vid blodets levering
- lågt blodsocker, sänkt halt av kalium i blodet, sänkt halt av natrium i blodet
- oro, depression, förvirring, rastlöshet, sömnsvårigheter, hallucinationer
- krampanfall, darrningar eller okontrollerade muskelrörelser, stickningar eller onormala hudförnimmelser, ökad muskelspänning, sömninghet, yrsel
- blödning i ögat
- hjärtrytmrubbningar, däribland mycket snabba hjärtslag, mycket långsamma hjärtslag, svimning
- lågt blodtryck, inflammation i ett blodkärl (vilket kan ge upphov till blodpropp)
- akuta andningsbesvär, smärta i bröstet, svullnad i ansiktet (mun, läppar och runt ögonen), vatten i lungorna
- förstoppning, matsmältningsbesvär, inflammation i läpparna
- gulst, inflammation i levern och leverskada
- hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och fjällning av huden som kännetecknas av ett plant, rött hudområde som är täckt av små sammanflytande knottor, hudrodnad
- klåda
- håravfall

- ryggsmärtor
- njursvikt, blod i urinen, förändrade njurfunktionsvärden.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- influensaliknande symtom, irritation och inflammation i magtarmkanalen , inflammation i magtarmkanalen som orsakar antibiotikaassocierad diarré, inflammation i lymfkärl
- inflammation i den tunna hinna som täcker bukväggens insida och bukorganen
- förstörade lymfkörtlar (ibland smärtsamma), (förhöjd halt av eosinofiler)
- försämrad binjurefunktion, underaktiv sköldkörtel
- onormal hjärnfunktion, Parkinsonliknande symtom, nervskada som orsakar domningar, smärta, stickningar eller sveda i händer eller fötter
- försämrad balans och koordinationsförmåga
- hjärnsvullnad
- dubbelseende, allvarliga tillstånd i ögat däribland: smärtor och inflammation av öga och ögonlock, onormala ögonrörelser, skada på synnerven som leder till synnedsättning, svullnad av synnervspapillen
- nedsatt beröringssinne
- förändrat smaksinne
- hörselsvårigheter, öronringningar, vertigo
- inflammation i vissa invärtes organ – bukspottkörteln och tolvfingertarmen, svullnad av och inflammation i tunga
- leverförstoring, leversvikt, gallbesvär, gallsten
- ledinflammation, inflammation i vener under huden (som kan vara förenad med blodproppsbildning)
- njurinflammation, proteiner i urinen, njurskada
- mycket snabb puls eller överhoppade hjärtslag, ibland med oregelbundna elektriska impulser
- onormalt EKG
- höjd halt av kolesterol i blodet, höjd halt av urea i blodet
- allergiska hudreaktioner (ibland svåra), inklusive livshotande hudsjukdomar som orsakar smärtsamma blåsor och sår på hud och slemhinnor, särskilt i munnen, inflammation i huden, , nässelutslag, solskada eller allvarliga hudreaktioner efter exponering för ljus eller sol, hudrodnad och hudirritation, röd eller lila missfärgning av huden som kan bero på sänkt antal trombocyter, eksem
- reaktion vid infusionsstället
- allergiska reaktioner eller överdrivet immunsvär

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- överaktiv sköldkörtel
- försämrad hjärnfunktion som är en allvarlig komplikation till leversjukdom
- förlust av merparten av fibrerna synnerven , grumling av hornhinnan, ofrivilliga ögonrörelser
- bullös fotosensitivitet
- en rubbning vid vilken kroppens immunsystem angriper delar av det perifera nervsystemet
- rubbningar av hjärtrytmen eller överledningen i hjärtat (ibland livshotande)
- livshotande allergisk reaktion
- förändringar i blodets förmåga att levera sig
- allergiska hudreaktioner (ibland svåra) inklusive snabb svullnad (ödem) av "läderhuden" (dermis), subkutan vävnad, slemhinnor och vävnad under slemhinnor, kliande eller ömmande fläckar av tjock, röd hud med silverfärgade hudfjäll, irritation av huden och slemhinnorna, livshotande hudsjukdom som medför att stora delar av hudens yttersta skikt (epidermis) lossnar från underliggande hudskikt
- små fläckar med torr och fjällande hud, ibland förtjockad med hudhorn.

Biverkningar utan känd frekvens:

- fräckar och pigmentfläckar.

Andra viktiga biverkningar vars frekvens inte är känd men som omedelbart ska rapporteras till läkare:

- hudcancer
- inflammation i vävnaden som omger skelettet
- röda, fjällande fläckar eller ringformade hudförändringar som kan vara symtom på en autoimmun sjukdom som kallas kutan lupus erythematosus.

Det har vid enstaka tillfällen förekommit reaktioner medan infusionen med Voriconazole Hikma pågår (hudrodnad, feber, svettning, hjärklappning och andnöd). Din läkare kan besluta att avbryta infusionen om detta skulle inträffa.

Eftersom Voriconazole Hikma kan påverka lever och njurar bör din läkare kontrollera din lever- och njurfunktion genom att ta blodprover. Tala om för din läkare om du har ont i magen eller om din avföring har en annorlunda konsistens.

Hudcancer har rapporterats hos patienter som behandlats med vorikonazol vid långtidsbehandling.

Solskada eller svår hudreaktion efter exponering för ljus eller sol var vanligare hos barn. Om du eller ditt barn utvecklar hudförändringar kan läkaren remittera dig eller ditt barn till en dermatolog som efter konsultation kan besluta att det är viktigt att du eller ditt barn kommer på regelbundna kontroller. Förhöjda leverenzymvärden sågs också oftare hos barn.

Om några av dessa biverkningar inte går över eller är besvärliga, tala om det för din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella **rapporteringsystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Voriconazole Hikma ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vorikonazol. Varje injektionsflaska innehåller 200 mg vorikonazol, motsvarande en 10 mg/ml-lösning, efter det att ditt sjukhusapotek eller sköterska har berett enligt anvisning.
- Övrigt innehållsämne är sulfobutyleter-beta-cyklodextrinnatrium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Voriconazole Hikma är en vit till benvit frystorkad kaka.

Voriconazole Hikma tillhandahålles i förpackningar om 1 eller 5 glasflaskor som ett pulver till injektionvätska, lösning. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast 05/2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

--

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Information om rekonstitution och spädning

Voriconazole Hikma pulver till infusionsvätska, lösning, ska först rekonstitueras med antingen 19 ml vatten för injektionsvätskor eller 19 ml av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att ge en uttagbar volym av 20 ml klar lösning innehållande 10 mg/ml vorikonazol.

Användning av en 20 ml standardspruta (icke-automatiserad) rekommenderas för att säkerställa att den exakta mängden (19,0 ml) vatten för injektionsvätskor alternativt natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, mäts upp.

Efter rekonstitution med 19 ml vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, erhålls en klar lösning.

Den föreskrivna volymen av den rekonstituerade koncentratet tillsätts sedan till en rekommenderad kompatibel infusionslösning (se nedan) för att erhålla en slutlig lösning av Voriconazole Hikma innehållande 0,5 till 5 mg/ml vorikonazol.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk och eventuellt överbliven lösning ska kastas. Endast klara och partikelfria lösningar ska användas.

Ej avsett för administrering som en bolusinjektion.

Före administrering finns inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Erforderlig mängd koncentrat Voriconazole Hikma 10 mg/ml

Kroppsvikt (kg)	Mängd koncentrat Voriconazole Hikma (10 mg/ml) nödvändig för:				
	Dosering 3 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 4 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 6 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 8 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 9 mg/kg (antal flaskor)
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 är ett okonserverat sterilt frystorkat läkemedel för engångsbruk.

Stabilitet efter rekonstitution:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 36 timmar vid 2 °C - 8 °C för den rekonstituerade lösningen.

Stabilitet efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos den spädda infusionsvätskan har visats i 36 timmar vid 2 °C - 8 °C följt av 3 timmar vid rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synpunkt måste produkten användas omedelbart när den har rekonstituerats. Om lösningen inte används omedelbart, är förvaringstider och betingelser före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C – 8 °C (i kylskåp), såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Kompatibla infusionslösningar:

Den rekonstituerade lösningen kan spädas med:

natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning
Hartmanns lösning
5 % glukos och Ringer-laktat för intravenös infusion
5% glukos och 0,45% natriumklorid för intravenös infusion
5% glukos för intravenös infusion
5% glukos i 20 mEq kaliumklorid för intravenös infusion
0,45% natriumklorid för intravenös infusion
5% glukos och 0,9% natriumklorid för intravenös infusion

Blandbarheten av Voriconazole Hikma med andra spädningsmedel än de som nämns ovan (eller anges nedan under "Inkompatibiliteter") är ej känd.

Inkompatibiliteter

Voriconazole Hikma ska ej infunderas i samma slang eller kanyl samtidigt som andra läkemedelsinfusioner, inklusive parenteral nutrition (t.ex. Aminofusin 10 % Plus).

Infusion av blodprodukter får ej ske samtidigt med infusion av Voriconazole Hikma.

Infusion av total parenteral nutrition kan ske samtidigt med Voriconazole Hikma men inte i samma slang eller kanyl.

Voriconazole Hikma får inte spädas med 4,2 % natriumbikarbonat-infusionsvätska.