

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 200 mg vorikonazol.

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 217,6 mg natrium.

Hvert hetteglass inneholder 3200 mg syklodekstrin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til infusjonsvæske)

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

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

Osmolalitet: 500 ± 50 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

Behandling

Voksne

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

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

Detaljert informasjon om anbefalt dosering gis i følgende tabell:

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

*Orale doseringsformer av vorikonazol er tilgjengelig hos andre produsenter

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

Behandlingens varighet

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

Dosejustering (voksne)

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

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

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

Ved bruk som profylakse, se nedenfor.

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

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

Anbefalt doseringsregime er som følger:

	Intravenøst	Oral*
--	--------------------	--------------

Startdoseregime (de første 24 timene)	9 mg/kg hver 12. time	Ikke anbefalt
Vedlikeholdsdose (etter de første 24 timene)	8 mg/kg to ganger daglig	9 mg/kg to ganger daglig (en maksimal dose på 350 mg to ganger daglig)

*Orale doseringsformer av vorikonazol er tilgjengelig hos andre produsenter

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

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

All annen ungdom (12 til 14 år og ≥ 50 kg; 15 til 17 år uavhengig av kroppsvekt)
Vorikonazol doseres som til voksne.

Dosejustering (Barn [2 til < 12 år] og unge ungdommer med lav kroppsvekt [12 til 14 år og < 50 kg])
Dersom pasientens respons på behandlingen er utilstrekkelig, kan den intravenøse dosen økes trinnvis med 1 mg/kg. Dersom pasienter ikke tolererer behandlingen, reduseres den intravenøse dosen trinnvis med 1 mg/kg.

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

Profylakse hos voksne og barn

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

Dosering

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

Profylaksens varighet

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

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

Følgende instruksjoner gjelder både for behandling og profylakse.

Dosejustering

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

Dosejusteringer ved samtidig administrasjon

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

Efavirenz kan gis samtidig med vorikonazol hvis vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 400 mg hver 12. time og efavirenzdosen reduseres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang daglig. Når

behandlingen med vorikonazol avsluttes, skal man gå tilbake til startdosen av efavirenz (se pkt.4.4 og 4.5).

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig administrering av vorikonazol er kontraindisert for legemidler som er sterkt avhengige av CYP3A4-metabolisme, og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.5):

- terfenadin, astemizol
- cisaprid
- pmozid, lurasidon
- kinidin
- ivabradin

- ergotalkaloider (f.eks.ergotamin, dihydroergotamin)
- sirolimus
- naloksegol
- tolvaptan
- finerenon
- venetoklaks: Samtidig administrering er kontraindisert ved oppstart og under dosetitreringsfasen for venetoklaks.

Samtidig administrering av vorikonazol og legemidler som induserer CYP3A4 og som betydelig reduserer plasmakonsentrasjonen av vorikonazol, er kontraindisert:

Samtidig administrering med rifampicin, karbamazepin, langtidsvirkende barbiturater f.eks. fenobarbital og johannesurt (se pkt. 4.5).

- Efavirenz:

Samtidig administrering av standard doser med vorikonazol og efavirenz i doser på 400 mg én gang daglig eller høyere er kontraindisert (se pkt. 4.5). For informasjon om samtidig administrering med vorikonazol og lavere doser med efavirenz se pkt. 4.4.

- Ritonavir:

Samtidig administrering med høydose ritonavir (400 mg og over to ganger daglig) er kontraindisert (se pkt. 4.5). For informasjon om samtidig administrering med lavere doser med ritonavir se pkt. 4.4.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

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

Behandlingsvarighet

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

Hjerte/kar

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

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

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

Levertoksisitet

I kliniske studier har det vært tilfeller av alvorlige leverreaksjoner under behandling med vorikonazol (inkludert klinisk hepatitt, kolestase og leversvikt også med dødelig utgang). Tilfeller med leverreaksjoner oppstod primært hos pasienter med andre alvorlige underliggende forhold (hovedsakelig maligne blodsykdommer). Forbigående leverreaksjoner, inkludert hepatitt og gulsott, har forekommet hos pasienter uten andre identifiserbare risikofaktorer. Nedsatt leverfunksjon har vanligvis vært reversibel ved seponering (se pkt. 4.8).

Kontroll av leverfunksjon

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

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

Kontroll av leverfunksjonen skal gjennomføres hos både barn og voksne.

Alvorlige dermatologiske bivirkninger

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

Bivirkninger i binyrene

Det er rapportert reversible tilfeller av binyreinsuffisiens hos pasienter som behandles med vorikonazol. Binyreinsuffisiens er rapportert hos pasienter som får azoler med eller uten samtidige kortikosteroider. Hos pasienter som får azoler uten kortikosteroider, er binyreinsuffisiens knyttet til direkte hemming av steroidgenese av azoler. Hos pasienter som tar kortikosteroider, kan vorikonazolassosiert CYP3A4-hemming av metabolismen føre til overskudd av kortikosteroider og binyreundertrykking (se pkt. 4.5). Cushings syndrom med og uten påfølgende binyreinsuffisiens er også rapportert hos pasienter som får vorikonazol samtidig med kortikosteroider.

Pasienter på langvarig behandling med vorikonazol og kortikosteroider (inklusive inhalerte kortikosteroider, f.eks. budesonid og intranasale kortikosteroider) skal følges nøye for nedsatt binyrebarkfunksjon både under behandling og når vorikonazol blir seponert (se pkt. 4.5). Pasienter bør instrueres til å søke øyeblikkelig legehjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på Cushings syndrom eller binyreinsuffisiens.

Langtidsbehandling

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

Plateepitelkarsinom i hud (SCC) (inkludert kutan SCC in situ, eller Bowens sykdom) har blitt rapportert ved langtidsbehandling med Voriconazole Hikma (se pkt. 4.8).

Ikke-infeksiøs periostitt med forhøyede nivå av fluor og alkalisk fosfatase er rapportert hos transplanterte pasienter. Dersom en pasient utvikler skjelettsmerter og radiologiske funn som er forenlig med periostitt, bør seponering av Voriconazole Hikma vurderes etter tverrfaglig diskusjon (se pkt. 4.8).

Synsbivirkninger

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

Renale bivirkninger

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

Kontroll av nyrefunksjon

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

Kontroll av pankreasfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

- Alvorlige dermatologiske bivirkninger (inkludert SCC)

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

Profylakse

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

Fenytoin (CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor)

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

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

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

Glasdegib (CYP3A4 substrat)

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

Tyrosinkinasehemmere (CYP3A4-substrat)

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

Rifabutin (potent CYP450-induktor)

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

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

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

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

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

Metadon (CYP3A4-substrat)

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

Korttidsvirkende opiat (CYP3A4-substrat)

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

Langtidsvirkende opiat (CYP3A4-substrat)

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

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

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

Hjelpestoffer

Natrium

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

Syklodekstriner

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning inneholder syklodekstriner (3200 mg syklodekstriner i hvert hetteglass, som tilsvarer 160 mg/ml når det er rekonstituert i 20 ml, se pkt. 2 og 6.1). Dette kan påvirke egenskapene (slik som toksisitet) til virkestoffet og andre legemidler. Sikkerhetsaspektene ved syklodekstriner er tatt i betraktning under utvikling og sikkerhetsevaluering av legemidlet.

Oppsamling av syklodekstriner kan oppstå hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vorikonazol metaboliseres av, og hemmer aktiviteten til, cytokrom P450-isoenzymene CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4. Hemmere eller induktorer av disse isoenzymene kan henholdsvis øke eller

redusere plasmakonsentrasjonene av vorikonazol. Vorikonazol har potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene til substanser som metaboliseres via disse CYP450-isoenzymene. Dette gjelder særlig for substanser som metaboliseres via CYP3A4, da vorikonazol er en sterk CYP3A4-hemmer, selv om økning i AUC er substratavhengig (se tabell under).

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

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

Interaksjonstabell

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

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

Legemiddel	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittsendring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Antacider		
Cimetidin (400 mg to ganger daglig) <i>[ikke-spesifikk CYP450-hemmer, og øker gastrisk pH]</i>	Vorikonazol C_{max} $\uparrow$ 18% Vorikonazol AUC_{τ} $\uparrow$ 23%	Ingen dosejustering
Omeprazol (40 mg én gang daglig)* <i>[CYP2C19-hemmer, CYP2C19- og CYP3A4-substrat]</i>	Omeprazol C_{max} $\uparrow$ 116% Omeprazol AUC_{τ} $\uparrow$ 280% Vorikonazol C_{max} $\uparrow$ 15% Vorikonazol AUC_{τ} $\uparrow$ 41% Andre protonpumpehemmere som er CYP2C19-substrater kan også hemmes av vorikonazol. Dette kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.	Ingen dosejustering av vorikonazol anbefales. Når vorikonazol gis til pasienter som allerede får omeprazoldoser på 40 mg eller mer, anbefales det at omeprazoldosen halveres.
Ranitidin (150 mg to ganger daglig) <i>[øker gastrisk pH]</i>	Vorikonazol C_{max} og AUC_{τ} $\leftrightarrow$	Ingen dosejustering
Antiarrhythmics		

Digoksin (0,25 mg én gang daglig) [P-gp-substrat]	Digoksin $C_{max} \leftrightarrow$ Digoksin $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Ingen dosejustering
Kinidin [CYP3A4-substrat]	Ikke undersøkt, men økte plasmakonsentrasjoner av kinidin kan føre til QTc-forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Antibakterielle midler		
Flukloxacillin [CYP450-induktor]	Signifikant redusert plasmakonsentrasjon av vorikonazol er rapportert.	Dersom samtidig administrasjon av vorikonazol og flukloxacillin ikke kan unngås, overvåk for potensielt tap av effekt av vorikonazol (f.eks. ved terapeutisk legemiddelmonitorering). Doseøkning av vorikonazol kan være nødvendig.
Makrolidantibiotika Azitromycin (500 mg én gang daglig) Erytromycin (1 g to ganger daglig) [CYP3A4-hemmer]	Vorikonazol C_{max} og $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol C_{max} og $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Effekten av vorikonazol på erytromycin eller azitromycin er ikke kjent.	Ingen dosejustering
Rifabutin [potent CYP450-induktor] 300 mg én gang daglig 300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 350 mg to ganger daglig)* 300 mg QD (coadministered with voriconazole 400 mg BID)*	Vorikonazol $C_{max} \downarrow 69\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 78\%$ Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{max} \downarrow 4\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 32\%$ Rifabutin $C_{max} \uparrow 195\%$ Rifabutin $AUC_{\tau} \uparrow 331\%$ Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol $C_{max} \uparrow 104\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 87\%$	Samtidig bruk av vorikonazol og rifabutin skal unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen. Vedlikeholdsdose av vorikonazol kan økes til 5 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller fra 200 mg til 350 mg oralt to ganger daglig (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig hos pasienter som veier mindre enn 40 kg) (se pkt. 4.2). Nøye overvåkning av full differensialtelling av blod og bivirkninger av rifabutin (f.eks. uveitt) anbefales når rifabutin administreres sammen med vorikonazol.
Rifampicin (600 mg én gang daglig) [potent CYP450-induktor]	Vorikonazol $C_{max} \downarrow 93\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 96\%$	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Legemidler til behandling av kreft		
Glasdegib [CYP3A4-substrat]	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol gir økt plasmakonsentrasjon av glasdegib og økt risiko for QTcforlengelse.	Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales hyppig EKGovervåking (se pkt. 4.4).

Tretinoin [CYP3A4-substrat]	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol gir økt tretinoinkonsentrasjon og økt risiko for bivirkninger (pseudotumor cerebri, hyperkalsemi).	Dosejustering av tretinoin anbefales under behandling med vorikonazol og etter seponering.
Tyrosinkinasehemmere (inkludert, men ikke begrenset til: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [CYP3A4-substrater]	Selv om det ikke er undersøkt, kan vorikonazol gi økt plasmakonsentrasjon av tyrosinkinasehemmere som metaboliseres av CYP3A4.	Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales dosereduksjon av tyrosinkinasehemmeren og tett klinisk oppfølging (se pkt. 4.4).
Venetoklaks [CYP3A-substrat]	Ikke undersøkt, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av venetoklaks.	Samtidig administrering av vorikonazol er kontraindisert ved oppstart og under dosetitreringsfasen med venetoklaks (se pkt. 4.3). Dosereduksjon av venetoklaks må utføres i henhold til preparatomtalen for venetoklaks under stabil daglig dosering. Det anbefales å overvåke nøye for tegn på toksisitet.
Vinkaalkaloider (inkludert, men ikke begrenset til: vinkristin og vinblastin) [CYP3A4-substrater]	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol øker plasmakonsentrasjonene av vinkaalkaloider og fører til nevrotoksisitet.	Dosereduksjon av vinkaalkaloider bør vurderes.
Antikoagulantia		
Warfarin (30 mg enkeltdose, administrert sammen med 300 mg vorikonazol to ganger daglig) [CYP2C9-substrat] Andre orale kumariner (inkludert, men ikke begrenset til: fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9- og CYP3A4-substrater]	Maksimalt ble det sett en dobling av protrombintid. Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol gir økt plasmakonsentrasjon av kumariner, noe som kan føre til økning av protrombintid.	Nøye monitorering av protrombintid eller andre passende antikoagulasjonstester anbefales, og dosen med antikoagulantia bør justeres ved behov.
Antiepileptika		
Karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater (inkludert, men ikke begrenset til: fenobarbital, metylfenobarbital) [potent CYP450-induktorer]	Ikke undersøkt, men karbamazepin og langtidsvirkende barbiturater vil sannsynligvis gi signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av vorikonazol.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Fenytoin [CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor] 300 mg én gang daglig 300 mg én gang daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC_τ ↓ 69% Fenytoin C_{max} ↑ 67% Fenytoin AUC_τ ↑ 81% Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC_τ ↑ 39%	Samtidig bruk av vorikonazol og fenytoin bør unngås dersom nytten ikke oppveier risikoen. Nøye monitorering av plasmanivåene av fenytoin anbefales. Fenytoin kan gis samtidig med vorikonazol dersom vedlikeholdsdosen av vorikonazol økes til 5 mg/kg intravenøst to ganger daglig, eller fra 200 mg til 400 mg oralt to ganger daglig (100 mg til 200 mg oralt to ganger daglig hos pasienter som veier under 40 kg) (se pkt. 4.2).
Antidiabetika		
Sulfonylureapreparater (inkludert, men ikke begrenset til: tolbutamid, glipizid, glibenklamid) [CYP2C9-substrater]	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmakonsentrasjonene av sulfonylureapreparater og forårsake hypoglykemi.	Nøye monitorering av blodsukkeret anbefales. Dosereduksjon av sulfonylureapreparater bør vurderes.
Soppdrepende midler		
Flukonazol (200 mg én gang daglig) [CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hemmer]	Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC_τ ↑ 79% Flukonazol C_{max} Ikke kjent Flukonazol AUC_τ Ikke kjent	Det er ikke kjent hvilken dosereduksjon og/eller doseringshyppighet av vorikonazol og flukonazol som vil eliminere denne effekten. Det anbefales å monitorere for vorikonazol-assosierte bivirkninger dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.
Antihistaminer		
Astemizol [CYP3A4-substrat]	Ikke studert, men økte plasmakonsentrasjoner av astemizol kan føre til QTcforlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Terfenadin [CYP3A4-substrat]	Ikke studert, men økte plasmakonsentrasjoner av terfenadin kan føre til QTcforlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Legemidler til behandling av hiv		
Indinavir (800 mg tre ganger daglig) [CYP3A4-hemmer og -substrat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_τ ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_τ ↔	Ingen dosejustering

Ritonavir (proteasehemmer) [<i>potent CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat</i>] Høy dose (400 mg to ganger om dagen) Lav dose (100 mg to ganger om dagen)*	Ritonavir C_{max} og AUC_{τ} $\leftrightarrow$ Vorikonazol C_{max} $\downarrow$ 66% Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 82% Ritonavir C_{max} $\downarrow$ 25% Ritonavir AUC_{τ} $\downarrow$ 13% Vorikonazol C_{max} $\downarrow$ 24% Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 39%	Samtidig administrering av vorikonazol og høye doser ritonavir (400 mg og mer, to ganger daglig) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av vorikonazol og lav dose ritonavir (100 mg to ganger daglig) bør unngås, med mindre en vurdering av nytte/risiko for pasienten berettiger bruk av vorikonazol.
Andre hiv-proteasehemmere (inkludert, men ikke begrenset til: sakinavir, amprenavir og nelfinavir)* [<i>CYP3A4-substrater og -hemmere</i>]	Ikke klinisk undersøkt. <i>In vitro</i>-studier viser at vorikonazol kan hemme metabolismen av hivproteasehemmere, samt at metabolismen av vorikonazol kan hemmes av hiv-proteasehemmere.	Nøye monitorering med tanke på legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
Efavirenz (en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI)) [<i>CYP450-induktor, CYP3A4-hemmer og -substrat</i>] Efavirenz 400 mg én gang daglig, administrert sammen med vorikonazol 200 mg to ganger daglig* Efavirenz 300 mg én gang daglig, administrert sammen med vorikonazol 400 mg to ganger daglig*	Efavirenz C_{max} $\uparrow$ 38% Efavirenz AUC_{τ} $\uparrow$ 44% Vorikonazol C_{max} $\downarrow$ 61% Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 77% Sammenlignet med efavirenz 600 mg én gang daglig, Efavirenz C_{max} $\leftrightarrow$ Efavirenz AUC_{τ} $\uparrow$ 17% Sammenlignet med vorikonazol 200 mg to ganger daglig, Vorikonazol C_{max} $\uparrow$ 23% Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 7%	Bruk av standard doser med vorikonazol og efavirenz i doser på 400 mg én gang daglig eller høyere er kontraindisert (se pkt. 4.3). Vorikonazol kan administreres sammen med efavirenz dersom vorikonazol vedlikeholdsdose økes til 400 mg to ganger daglig og dosen med efavirenz reduseres til 300 mg én gang daglig. Når behandling med vorikonazol stoppes, skal man gå tilbake til startdosen med efavirenz (se pkt. 4.2 og 4.4).
Andre ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTIs) (inkludert, men ikke begrenset til: delavirdin, nevirapin)* [<i>CYP3A4-substrater, -hemmere eller CYP450-induktorer</i>]	Ikke klinisk undersøkt. <i>In vitro</i> studier viser at metabolismen av vorikonazol kan hemmes av NNRTIs, samt at vorikonazol kan hemme metabolismen av NNRTIs. Resultatene fra virkningen av efavirenz på vorikonazol tyder på at metabolismen av vorikonazol kan induseres av en NNRTI.	Nøye monitorering med tanke på legemiddeltoksisitet og/eller mangel på effekt, samt dosejustering, kan være nødvendig.
Antipsykotika		

Lurasidon [CYP3A4-substrat]	Ikke undersøkt, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i plasmakonsentrasjoner av lurasidon.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Pimozid [CYP3A4-substrat]	Ikke undersøkt, men økte plasmakonsentrasjoner av pimozid kan føre til QTc-forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Antivirale midler		
Letermovir [CYP2C9- og CYP2C19-induktor]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51%	Hvis samtidig bruk av vorikonazol og letermovir ikke kan unngås, må det overvåkes for tap av effekt av vorikonazol.
Benzodiazepiner		
[CYP3A4-substrater] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7 ganger	Dosereduksjon av benzodiazepiner bør vurderes.
Midazolam (7,5 mg oral enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 ganger Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3 ganger	
Andre benzodiazepiner (inkludert, men ikke begrenset til: triazolam, alprazolam)	Selv om det ikke er undersøkt, vil vorikonazol trolig øke plasmakonsentrasjonene av andre benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 og føre til en forlenget sedativ effekt.	
Kardiovaskulære legemidler		
Ivabradin [CYP3A4-substrater]	Ikke undersøkt men økte plasmakonsentrasjoner av ivabradin kan føre til QTcforlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Legemidler ved mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet		
Ivakaftor [CYP3A4-substrat]	Ikke undersøkt, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til økning i ivakaftor plasmakonsentrasjoner med risiko for økte bivirkninger.	Det anbefales å redusere dosen av ivakaftor.
Ergotderivater		
Ergotalkaloider (inkludert, men ikke begrenset til: ergotamin og dihydroergotamin) [CYP3A4-substrater]	Ikke undersøkt, men vorikonazol vil sannsynligvis øke plasmakonsentrasjonen av ergotalkaloider og føre til ergotisme.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Gastrointestinale motilitetsregulerende midler		
Cisaprid [CYP3A4-substrat]	Ikke undersøkt, men økte plasmakonsentrasjoner av cisaprid kan føre til QTc-forlengelse og sjeldne tilfeller av torsades de pointes.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)

Plantebaserte legemidler		
Johannesurt (prykkperikum) [CYP450- induktor, P-gp-induktor] 300 mg tre ganger daglig (administrert sammen med vorikonazol 400 mg enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, Vorikonazol AUC _{0-∞} ↓ 59%	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Immunsuppressiva		
[CYP3A4-substrater]		
Ciklosporin (hos stabile nyretransplanterte pasienter som fikk kontinuerlig behandling med ciklosporin)	Ciklosporin C _{max} ↑ 13% Ciklosporin AUC _τ ↑ 70%	Når behandling med vorikonazol initieres hos pasienter som allerede får ciklosporin, anbefales det at ciklosporindosen halveres og at ciklosporinnivåene følges nøye. Økte nivåer av ciklosporin er blitt assosiert med nefrotoksisitet. <u>Når vorikonazol seponeres, må ciklosporinnivåene følges nøye og dosen økes ved behov.</u>
Everolimus [også P-gp-substrat]	Ikke undersøkt, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i everolimus plasmakonsentrasjoner.	Samtidig administrering av vorikonazol og everolimus er ikke anbefalt fordi vorikonazol forventes å øke konsentrasjonene av everolimus betydelig (se pkt. 4.4).
Sirolimus (2 mg enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, Sirolimus C _{max} ↑ 6,6 ganger Sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 11 ganger	Samtidig administrering av vorikonazol og sirolimus er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Takrolimus (0,1 mg/kg enkeltdose)	Takrolimus C _{max} ↑ 117% Takrolimus AUC _t ↑ 221%	Når behandling med vorikonazol initieres hos pasienter som allerede får takrolimus, anbefales det at takrolimusdosen reduseres til en tredjedel av den opprinnelige dosen og at takrolimusnivåene følges nøye. Økte nivåer av takrolimus er blitt assosiert med nefrotoksisitet. <u>Når vorikonazol seponeres, må takrolimusnivåene følges nøye og dosen økes ved behov.</u>
Mykofenolsyre (1 g enkeltdose) [UDP-glukuronyltransferasesubstrat]	Mykofenolsyre C _{max} ↔ Mykofenolsyre AUC _t ↔	Ingen dosejustering
Lipidsenkende midler / HMG-CoA-reduktasehemmere		
Statiner (f.eks. lovastatin) [CYP3A4-substrater]	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol vil øke plasmakonsentrasjonene av statiner som metaboliseres via CYP3A4, noe som kan føre til rabdomyolyse.	Hvis samtidig administrering av vorikonazol og statiner som metaboliseres av CYP3A4 ikke kan unngås, bør dosereduksjon av statinet vurderes.

<i>Ikke-steroidselektive mineralokortikoidreseptor (MR)-antagonister</i>		
Finerenon [CYP3A4-substrat]	Ikke undersøkt, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i finerenon plasmakonsentrasjoner.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
<i>Ikke-steroidselektive antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)</i>		
[CYP2C9-substrater] Ibuprofen (400 mg enkeltdose) Diklofenak (50 mg enkeltdose)	S-ibuprofen $C_{\max}$ ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak $C_{\max}$ ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosereduksjon av NSAIDs kan være nødvendig.
<i>Opioider</i>		
Langtidsvirkende opiat [CYP3A4-substrater] Oksykodon (10 mg enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, Oksykodon $C_{\max}$ ↑ 1,7 ganger Oksykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 ganger	Dosereduksjon av oksykodon og andre langtidsvirkende opiat som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. hydrokodon) bør vurderes. Hyppig monitorering for bivirkninger assosiert med opiat kan være nødvendig.
Metadon (32-100 mg én gang daglig) [CYP3A4-substrat]	R-metadon (aktiv) $C_{\max}$ ↑ 31% R-metadon (aktiv) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon $C_{\max}$ ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Hyppig monitorering av bivirkninger og toksisitet relatert til metadon, inkludert forlengelse av QTc-intervallet, anbefales. Dosereduksjon av metadon kan være nødvendig.
Korttidsvirkende opiat [CYP3A4-substrater] Alfentanil (20 mikrogram/kg enkeltdose, gitt samtidig med nalokson) Fentanyl (5 mikrogram/kg enkeltdose)	I en uavhengig publisert studie, alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 ganger I en uavhengig publisert studie, fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 ganger	Dosereduksjon av alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat med lignende struktur som alfentanil og som metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. sufentanil) bør vurderes. Utvidet og hyppig monitorering for respirasjonsdepresjon og andre opiat-assosierte bivirkninger anbefales.
<i>Opioidreseptorantagonister</i>		
Naloksekol [CYP3A4-substrat]	Ikke undersøkt, men vorikonazol vil sannsynligvis føre til signifikant økning i naloksekol plasmakonsentrasjoner.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
<i>Orale antikonseptiva</i>		
Orale antikonseptiva* [CYP3A4-substrat, CYP2C19-hemmer] Noretisteron/etinylostradiol (1 mg/0,035 mg én gang daglig)	Etinylostradiol $C_{\max}$ ↑ 36% Etinylostradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretisteron $C_{\max}$ ↑ 15% Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Monitorering for bivirkninger relatert til orale antikonseptiva, samt bivirkninger relatert til vorikonazol, anbefales.

Steroider		
Kortikosteroider		
Prednisolon (60 mg enkeltdose) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon C _{max} ↑ 11% Prednisolon AUC _{0-∞} ↑ 34%	Ingen dosejustering Pasienter på langvarig behandling med vorikonazol og kortikosteroider (inklusive inhalerte kortikosteroider, f.eks. budesonid og intranasale kortikosteroider) skal følges nøye for nedsatt binyrebarkfunksjon både under behandling og når vorikonazol blir seponert (se pkt. 4.4).
Vasopressinreseptorantagonister		
Tolvaptan [CYP3A-substrat]	Selv om det ikke er undersøkt, er det sannsynlig at vorikonazol fører til signifikant økning i plasmakonsentrasjonene av tolvaptan.	Kontraindisert (se pkt. 4.3)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

Kvinner i fertil alder

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Bivirkningstabell

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

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger rapportert hos pasienter som mottar vorikonazol

Organklasse-system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		sinusitt	pseudomembranøs kolitt		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		plateepitel-karsinom (inkludert kutan SCC in situ, eller Bowens sykdom)*, **			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		agranulocytose ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi	beinmargssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminert intravaskulær koagulasjon	
Forstyrrelser i immunsystemet			hypersensitivitet	anafylaktoid reaksjon	

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til <1/1000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Endokrine sykdommer			binyrebarksvikt, hypotyreose	hypertyreose	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	perifert ødem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremia			
Psykiatriske lidelser		depresjon, hallusinasjoner, angst, søvnløshet, agitasjon, forvirring			
Nevrologiske sykdommer	hodepine	kramper, synkope, tremor, hypertoni ³ , parestesier, søvnighet, svimmelhet	hjerneødem, encefalopati ⁴ , ekstrapyramidal forstyrrelse ⁵ , perifer nevropati, ataksi, hypoestesi, smaksforstyrrelser	lever-encefalopati, Guillain-Barré-syndrom, nystagmus	
Øyesykdommer	syns-forstyrrelser ⁶	retinablødning	sykdom i synsnerven ⁷ , papilleødem ⁸ , okulogyre kriser, diplopi, skleritt, blefaritt	optisk atrofi, fordunkling av kornea	
Sykdommer i øre og labyrint			hypoakusis, vertigo, tinnitus		
Hjerte-sykdommer		supraventrikulær arytm, takykardi, bradykardi	ventrikkelflimmer, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi, forlenget QT-intervall, supraventrikulær takykardi	torsades de pointes, total AV-blokk, grenblokk, nodal rytme	
Karsykdommer		hypotensjon, flebitt	tromboflebitt, lymfangitt		
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	pustevansker ⁹	akutt lungesviktsyndrom (ARDS), lungeødem			
Gastro-intestinale sykdommer	diaré, oppkast, buksmerter, kvalme	keilitt, dyspepsi, forstoppelse, gingivitt	peritonitt, pankreatitt, tungeødem, duodenitt, gastroenteritt,		

Organklasse-system	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til <1/1000	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
			glossitt		
Sykdommer i lever og galleveier	unormal leverfunksjonsprøve	gulsott, kolestatisk gulsott, hepatitt ¹⁰	leversvikt, forstørret lever, kolecystitt, kolelitiasis		
Hud- og underhuds-sykdommer	utslett	eksfoliativ dermatitt, alopesi, makulopapulært utslett, pruritus, erytem, fototoksisitet**	Stevens-Johnson syndrom ⁸ , purpura, urtikaria, allergisk dermatitt, papulært utslett, makulært utslett, eksem	toksisk epidermal nekrolyse ⁸ , legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁸ , angioødem, aktinisk keratose*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, legemiddel-utslett	kutan lupus erythematosus*, efelider*, lentigo*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		ryggsmarter	Artritt, periostitt*,**		
Sykdommer i nyre og urinveier		akutt nyresvikt, hematuria	tubulær nyrenekrose, proteinuri, nefritt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi	brystsmarter, ansiktsødem ¹¹ , asteni, frysninger	reaksjon på infusjonsstedet, influensalignende sykdom		
Undersøkelser		økt kreatinin i blod	økt urea i blod, økt kolesterol i blod		

*Bivirkninger sett ved bruk etter markedsføring.

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

¹ Inkluderer febril nøytropeni og nøytropeni.

² Inkluderer primær immun trombocytopeni.

³ Inkluderer nakkestivhet og tetani.

⁴ Inkluderer hypoksisk-iskemisk encefalopati og metabolsk encefalopati.

⁵ Inkluderer akatysi og parkinsonisme.

⁶ Se avsnittet "Synsforstyrrelser" i pkt. 4.8.

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

⁸ Se pkt. 4.4.

⁹ Inkluderer dyspné og funksjonsdyspné.

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

¹¹ Inkluderer periorbitalt ødem, leppeødem og ødem i munnen.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Synsforstyrrelser

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

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

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

Hudreaksjoner

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

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

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

Leverfunksjonsprøver

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

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

Infusjonsrelaterte bivirkninger

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

Profylakse

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

Pediatrisk populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Det er ingen kjent antidot til vorikonazol.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Vorikonazol er et antimykotisk legemiddel av triazoltypen. Virkningsmekanismen er hemming av sopp-cytokrom P450-mediert 14-alfa-lanosterol demetylering, et essensielt trinn i biosyntesen av ergosterol. Akkumulering av 14-alfa-metylsteroler korrelerer med påfølgende tap av ergosterol i

soppens cellemembran, og kan være årsaken til antifungal effekt av vorikonazol. Vorikonazol er vist å være mer selektiv for fungale cytokrom P450-enzymmer enn for ulike mammalske cytokrom P450-enzymssystem.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

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

Brytningspunkter

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

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

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

EUCAST brytningspunkter

Candida- og Aspergillus-arter	MIC brytningspunkt (mg/l)	
	≤S (Følsom)	>R (Resistent)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data
<i>Candida krusei</i>	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter for <i>Candida</i> ³	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Utilstrekkelige data ⁵	Utilstrekkelige data ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Utilstrekkelige data ⁵	Utilstrekkelige data ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Utilstrekkelige data ⁵	Utilstrekkelige data ⁵
Ikke-artsrelaterte brytningspunkter ⁶	Utilstrekkelige data	Utilstrekkelige data

¹ Stammer med MIC-verdier over Følsom/Intermediær (S/I)-brytningspunktet forekommer sjeldent, eller er enda ikke rapportert. Identifisering og antifungal følsomhetstesting av slike isolat skal gjentas, og dersom resultatet bekreftes, skal isolatet sendes til et referanselaboratorium. Inntil det foreligger data på klinisk respons for bekreftede isolater med MIC over gjeldende brytningspunkt for resistens, skal de rapporteres som resistente. Det ble oppnådd en klinisk respons på 76 % for infeksjoner forårsaket av artene nevnt ovenfor da MIC-verdiene var lavere enn eller lik de epidemiologiske grenseverdiene. Villtype-populasjoner av *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* anses derfor for å være følsomme.

² De epidemiologiske grenseverdiene (ECOFF) for disse artene er generelt høyere enn for *C. albicans*.

³ Ikke-artsrelaterte brytningspunkter har blitt fastslått hovedsakelig på grunnlag av FK/FD-data og er uavhengig av MIC-distribusjoner for spesifikke *Candida*-arter. De skal kun brukes for organismer som ikke har spesifikke brytningspunkter.

⁴ Område for teknisk usikkerhet (ATU) er 2. Rapporteres som R med følgende kommentar: «I noen kliniske situasjoner (ikke-invasive infeksjonsformer) kan vorikonazol brukes, forutsatt at man har sikret tilstrekkelig eksponering».

⁵ ECOFF-verdiene for disse artene er generelt én dobbelfortynning høyere enn for *A. fumigatus*.

⁶ Ikke-artsrelaterte brytningspunkter er ikke fastslått.

Klinisk erfaring

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

Aspergillus-infeksjoner – effekt på aspergillosepasienter med dårlig prognose

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

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

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

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

Candidemi hos ikke-nøytropene pasienter

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

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

Tidspunkt	vorikonazol (N = 248)	Amfotericin B → flukonazol (N = 122)
Endt behandling	178 (72 %)	88 (72 %)
2 uker etter endt behandling	125 (50 %)	62 (51 %)
6 uker etter endt behandling	104 (42 %)	55 (45 %)

12 uker etter endt behandling	104 (42 %)	51 (42 %)
-------------------------------	------------	-----------

Alvorlige refraktære *Candida*-infeksjoner

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

Scedosporium- og *Fusarium*-infeksjoner

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

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

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

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

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

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

Suksessrater og andre sekundære endepunkter er presentert i tabellen nedenfor:

Endepunkter for studien	Vorikonazol N=224	Itraconazol N=241	Forskjell i proporsjoner og 95 % konfidensintervall (CI)	P-verdi
Suksess ved dag 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Suksess ved dag 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Fullførte minst 100 dagers profylakse med studielegemidlet	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Overlevde til dag 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Utviklet påvist eller sannsynlig IFI til dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Utviklet påvist eller sannsynlig IFI til dag 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589

Utviklet påvist eller sannsynlig IFI under behandling med studielegemidlet	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813
--	---	-----------	------------------------	--------

* Primært endepunkt for studien

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

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

AML

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

* Primært endepunkt for studien

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

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

Myeloablativ kondisjonering

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

* Primært endepunkt for studien

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

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

Sekundær profylakse av IFI – effekt hos HSCT-mottakere med tidligere påvist eller sannsynlig IFI

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

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

Behandlingens varighet

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

Pediatrik populasjon

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

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

Kliniske studier som undersøker QTc-intervallet

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

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

Distribusjon

Distribusjonsvolum for vorikonazol ved steady state er anslått til 4,6 l/kg, noe som tyder på utstrakt distribusjon i vev. Plasmaproteinbindingen er anslått til 58 %. Prøver av cerebrospinalvæske fra 8 pasienter i et "compassionate use"-program ga påviselige vorikonazol konsentrasjoner hos alle pasientene.

Biotransformasjon

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

Den inter-individuelle variabiliteten av vorikonazols farmakokinetikk er stor.

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

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

Eliminasjon

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

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

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

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

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

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

Eldre

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

I reproduksjonsstudier viste vorikonazol seg å være teratogent hos rotter og embryotoksisk hos kaniner ved systemiske eksponeringer lik de man får i mennesker ved terapeutiske doser. I en pre- og postnatal

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sulfobutyleter betacyklodekstrinnatrium (SBECD)

6.2 Uforlikeligheter

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

Blodprodukter og kortvarig infusjon av konsentrerte elektrolyttløsninger:

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

Total parenteral ernæring (TPN):

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

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

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter rekonstituering:

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

Etter fortynning:

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

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

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

Nødvendig volum av 10 mg/ml Voriconazole Hikma -konsentrat

Kroppsvekt (kg)	Volum av Voriconazole Hikma -konsentrat (10 mg/ml) nødvendig for:				
	3 mg/kg dose (antall hetteglass)	4 mg/kg dose (antall hetteglass)	6 mg/kg dose (antall hetteglass)	8 mg/kg dose (antall hetteglass)	9 mg/kg dose (antall hetteglass)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)

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

Den rekonstituerte løsningen kan fortynnes med:

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

Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose i 20 mEq kaliumklorid intravenøs infusjonsvæske

0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,9 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

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

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 mai 2015

Dato for siste fornyelse: 24 mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

• Andre risikominimeringsaktiviteter

- Pasientkort for fototoksisitet og SCC:
 - Minner pasientene om risikoen for fototoksisitet og hud-SCC under behandling med vorikonazol.
 - Minner pasientene om når og hvor de skal rapportere relevante tegn og symptomer på fototoksisitet og hudkreft.
 - Minner pasientene om å ta forholdsrelger for å minimere risikoen for hudreaksjoner og hud-SCC (ved å unngå eksponering for direkte sollys og ved å bruke solkrem og beskyttende

klær) under behandling med vorikonazol og å informere helsepersonell dersom de opplever relevante unormale hudtilstander.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Yttereske 1 (eller 5) hetteglass inkludert blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
vorikonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusjonsvæske
vorikonazol
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal rekonstitueres og fortynnes før bruk – se pakningsvedlegg.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning vorikonazol

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Voriconazole Hikma er og hva det brukes mot

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

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

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

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

Forebygging av soppinfeksjoner hos benmargstransplanterte høyrisikopasienter.

Dette preparatet skal kun brukes under tilsyn av lege.

2. Hva du må vite før du bruker Voriconazole Hikma

Bruk ikke Voriconazole Hikma :

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

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

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

- Terfenadin (brukes mot allergi)
- Astemizol (brukes mot allergi)
- Cisaprid (brukes mot mageproblemer)
- Pimozid (brukes til behandling av psykiske sykdommer)
- Kinidin (brukes mot uregelmessig hjerterytme)
- Ivabradin (brukes mot symptomer på kronisk hjertesvikt)
- Rifampicin (brukes til behandling av tuberkulose)
- Efavirenz (brukes til behandling av HIV) i doser på 400 mg eller mer én gang daglig
- Karbamazepin (brukes for å behandle kramper)
- Fenobarbital (brukes mot alvorlige søvnproblemer og kramper)
- Ergotalkaloider (for eksempel ergotamin, dihydroergotamin, brukes ved migrene)
- Sirolimus (brukes til transplanterte pasienter)
- Ritonavir (brukes til behandling av HIV) i doser på 400 mg eller mer to ganger daglig
- Johannesurt (prikkeperikum, naturlegemiddel)
- Naloksegeol (brukes til behandling av forstoppelse som skyldes visse smertestillende legemidler som kalles opioider (f.eks. morfin, oksykodon, fentanyl, tramadol, kodein))
- Tolvaptan (brukes til behandling av hyponatremi (lave nivåer av natrium i blodet) eller til å bremse nedgang i nyrefunksjonen hos pasienter med polycystisk nyresykdom)
- Lurasidon (brukes til å behandle depresjon)
- Finerenon (brukes til å behandle kronisk nyresykdom)
- Venetoklaks (brukes til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)).

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

Når du behandles med Voriconazole Hikma :

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

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

Snakk med lege dersom du utvikler tegn på "binyreinsuffisiens", der binyrene ikke produserer tilstrekkelige mengder av visse steroidhormoner, som kortisol (noe som kan føre til symptomer som kronisk eller langvarig utmattelse, muskelsvakhet, tap av appetitt, vekttap, magesmerter).

Snakk med lege hvis du utvikler tegn på "Cushings syndrom" som gjør at kroppen produserer for mye av hormonet kortisol. Dette kan føre til symptomer som: vektøkning, fettansamling mellom skuldrene,

måneansikt, mørkere hud på mage, lår, bryst og armer, tynn hud, får lett blåmerker, høyt blodsukker, overdreven hårvekst, overdreven svette.

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

Barn og ungdom

Voriconazole Hikma skal ikke gis til barn under 2 år.

Andre legemidler og Voriconazole Hikma

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

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

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

- Ritonavir (brukes til behandling av HIV) i doser på 100 mg to ganger daglig
- Glasdegib (brukes til behandling av kreft) – hvis du må bruke begge legemidler, vil legen din overvåke hjerterytmen din regelmessig

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

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

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

- Warfarin og andre antikoagulerende midler (f.eks. fenprokumon, acenokumarol; brukes for å hemme blodets evne til å levre seg)
- Ciklosporin (brukes til transplanterte pasienter)
- Takrolimus (brukes til transplanterte pasienter)
- Sulfonylureapreparater (for eksempel tolbutamid, glipizid og glybirid) (brukes mot diabetes)
- Statiner (f.eks. atorvastatin, simvastatin) (brukes for å senke kolesterolet)
- Benzodiazepiner (f.eks. midazolam, triazolam) (brukes mot alvorlige søvnproblemer og stress)
- Omeprazol (brukes til behandling av magesår)
- P-piller (hvis du bruker Voriconazole Hikma samtidig som du bruker p-piller, kan du få bivirkninger som kvalme og menstruasjonsforstyrrelser)
- Vinkaalkaloider (for eksempel vinkristin og vinblastin) (brukes for å behandle kreft)
- Tyrokinasehemmere (f.eks. aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (brukes til behandling av kreft)
- Tretinoin (brukes til behandling av leukemi)
- Indinavir og andre HIV proteasehemmere (brukes til behandling av HIV)
- Non-nukleosid revers transkriptasehemmere (for eksempel efavirenz, delavirdin, nevirapin) (brukes til behandling av HIV) (noen doser av efavirenz kan IKKE tas samtidig som Voriconazole Hikma)
- Metadon (brukes til behandling av heroinavhengighet)
- Alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat, slik som sufentanil (smertestillende brukt ved kirurgiske inngrep)
- Oksykodon og andre langtidsvirkende opiat som hydrokodon (brukes ved moderat til sterk smerte)

- Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (for eksempel ibuprofen, diklofenak) (brukes til behandling av smerter og inflammasjon)
- Flukonazol (brukes ved soppinfeksjon)
- Everolimus (brukes til behandling av langtkommen nyrekreft og hos transplanterte pasienter)
- Letemovir (brukes for å forebygge sykdom forårsaket av cytomegalovirus (CMV) etter beinmargstransplantasjon)
- Ivakaftor (brukes til behandling av cystisk fibrose)
- Flukloksacillin (antibiotika brukt mot bakterielle infeksjoner)

Graviditet og amming

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Voriconazole Hikma inneholder natrium

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

Voriconazole Hikma inneholder syklodekstrin

Dette legemidlet inneholder 3200 mg syklodekstrin i hvert hetteglass, som tilsvarer 160 mg/ml når det er rekonstituert i 20 ml. Dersom du har en nyresykdom skal du snakke med lege før du bruker dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Voriconazole Hikma

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

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

Legen din kan endre doseringen avhengig av tilstanden din.

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

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

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

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

Bruk hos barn og ungdom

Den anbefalte doseringen til barn og tenåringer er som følger:

	Intravenøst
--	--------------------

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

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

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

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

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

Dersom en dose Voriconazole Hikma har blitt glemt

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

Dersom du avbryter behandlingen med Voriconazole Hikma

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

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- Utslett
- Gulstøtt; endringer i blodprøver som måler leverfunksjon
- Betennelse i bukspyttkjertelen

Andre bivirkninger

Svært vanlige: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- Synshemming (endret synsevne, inkludert uklart syn, endret fargesyn, uvanlig lysfølsomhet, fargeblindhet, øyesykdom, syn av ringer rundt lyspunkter, nattblindhet, skjelvende synsbilde,

syn av gnister, flyktige synsforannelser, nedsatt synsskarphet, lyshet, tap av normalt synsfelt, flekker foran øynene)

- Feber
- Utslett
- Kvalme, oppkast, diaré
- Hodepine
- Hovne (oppsvulmede) armer eller ben
- Magesmerter
- Pustevansker
- Økt nivå av leverenzym

Vanlige: kan ramme inntil 1 av 10 personer

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

Mindre vanlige: kan ramme opp til 1 av 100 personer

- Influensalignende symptomer, irritasjon og betennelse i mage-tarmkanalen, betennelse i mage-tarmkanalen som forårsaker antibiotika-assosiert diaré, betennelse i lymfekarene
- Betennelse i det tynne vevet på innsiden av bukveggen og som dekker bukens organer
- Forstørrede lymfekjertler (kan være smertefulle), benmargssvikt, økt antall eosinofile
- Redusert binyrefunksjon, for lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen
- Unormal hjernefunksjon, Parkinson-liknende symptomer, nerveskade som gir nummenhet, smerte, prikking eller brennende følelse i hender eller føtter
- Balanse- eller koordinasjonsproblemer
- Hevelse i hjernen
- Dobbeltsyn, alvorlige øyetilstander, inkludert: smerte og betennelse i øye og øyelokk, unormal øyebevegelse, skade på synsnerven som resulterer i redusert syn, hevelse i synsnervepapillen
- Nedsatt følsomhet for berøring
- Smaksforstyrrelser
- Hørselsproblemer, ringing i ørene, vertigo

- Betennelse i enkelte indre organer – bukspyttkjertelen og tolvfingertarmen, hevelse og betennelse i tungen
- Forstørret lever, leversvikt, sykdom i galleblæren, gallesteiner
- Leddbetennelse, betennelse i venene under huden (som kan ha sammenheng med dannelse av en blodpropp)
- Nyrebetennelse, proteiner i urinen, nyreskade
- Veldig rask hjerterytme eller hjerteslag som hoppes over, noen ganger med uregelmessige elektriske impulser
- Unormalt elektrokardiogram (EKG)
- Forhøyet kolesterol i blodet, økt mengde urinstoff i blodet
- Allergiske hudreaksjoner (i blant alvorlige), inkludert livstruende hudsykdom som forårsaker smertefulle blemmer og sår på hud og slimhinner, særlig i munnen, hudbetennelse, elveblest, rødhet og irritasjon i huden, rød eller lilla misfarging av huden som kan skyldes lavt antall blodplater, eksem
- Reaksjon på infusjonsstedet
- Allergiske reaksjoner eller overdreven immunrespons
- Betennelse i vevet som omgir ben

Sjeldne: kan ramme opp til 1 av 1000 personer

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

Bivirkninger med ukjent hyppighet:

- Fregner og pigmentflekker

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

- Røde, flassende flekker eller ringformede hudskader som kan være et symptom på en autoimmun sykdom kalt kutan lupus erythematosus

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

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

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

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

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Voriconazole Hikma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Voriconazole Hikma

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

Hvordan Voriconazole Hikma ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

AT / BE / DE / NL

IT

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

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

**BG / CY / CZ / DK / EE / 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
Hikma France
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES
HIKMA ESPAÑA, S.L.U.
Tel: + 34 910075141

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Informasjon vedrørende rekonstituering og fortynning

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

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

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

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

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

Preparatet skal ikke administreres som bolusinjeksjon.

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

Nødvendig volum av 10 mg/ml Voriconazole Hikma -konsentrat

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

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

Voriconazole Hikma er et enkeltdose, ukonservert, sterilt lyofilisat.

Stabilitet etter rekonstituering:

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

Stabilitet etter fortynning:

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

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

Kompatible infusjonsvæsker:

Den rekonstituerte løsningen kan fortynnes med:

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

Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og Ringer-laktat intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose i 20 mEq kaliumklorid intravenøs infusjonsvæske

0,45 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

5 % glukose og 0,9 % natriumklorid intravenøs infusjonsvæske

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

Uforlikeligheter:

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

Infusjon av blodprodukter må ikke skje samtidig med Voriconazole Hikma.

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

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

