

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vodask 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 200 mg vorikonazol.

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

Hjälpämne med känd effekt

En flaska innehåller 88,74 mg natrium.

En flaska innehåller 2 400 mg hydroxipropylbetadex.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

pH: 5,0 - 7,0

Osmolalitet: 530 mOsm / kg $\pm$ 10%

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Behandling av invasiv aspergillos.

Behandling av candidemi hos patienter utan neutropeni

Behandling av flukonazol-resistenta allvarliga invasiva *Candida* infektioner (inklusive *C. krusei*).

Behandling av allvarliga svampinfektioner orsakade av *Scedosporium* spp och *Fusarium* spp.

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Vorikonazol finns också i form av 50 mg och 200 mg filmdragerade tabletter.

Behandling

Vuxna

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

Detaljerad information om doseringsrekommendationer ges i följande tabell:

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

*Gäller även patienter från 15 år och äldre

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt beroende på patientens kliniska och mykologiska behandlingssvar. Långvarig exponering för vorikonazol under mer än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen (se avsnitt 4.4 och 5.1). Klinisk data för att konstatera säkerheten hos intravenöst administrerat hydroxipropylbetadex vid långtidsbehandling är begränsade (se avsnitt 5.2).

Dosjustering (vuxna)

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

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

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

Vid användning som profylax, se nedan.

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

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

Den rekommenderade doseringen är följande:

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

Obs! Baserat på en farmakokinetisk analys omfattande 112 immunsupprimerade pediatrika patienter

2 till < 12 år och 26 immunsupprimerade ungdomar 12 till < 17 år.

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

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

Vorikonazol ska doseras som hos vuxna.

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

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

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

Profylax hos vuxna och barn

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

Dos

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

Duration av profylax

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

Profylaktisk användning av vorikonazol under längre tid än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen (se avsnitt 4.4 och 5.1). Klinisk data för att konstatera säkerheten hos intravenöst administrerat hydroxipropylbetadex vid långtidsbehandling är begränsade (se avsnitt 5.2).

Följande instruktioner gäller för både behandling och vid användning som profylax

Dosjustering

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

Dosjustering vid samtidig administrering

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

Efavirenz kan administreras samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg var 12:e timme och dosen efavirenz sänks med 50 %, dvs till 300 mg en gång dagligen. När behandlingen med vorikonazol avslutas ska den ursprungliga dosen efavirenz återinsättas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min) sker en ackumulering av den intravenösa vehikeln, hydroxipropylbetadex. I första hand skall vorikonazol ges per os till dessa patienter, om inte en bedömning av risken i förhållande till fördelen för patienten

motiverar användandet av intravenöst vorikonazol. Serumkreatininnivåerna skall följas noggrant hos dessa patienter och, om de ökar, bör en övergång till peroral vorikonazolbehandling övervägas (se avsnitt

5.2). Användning på patienter som inte genomgår hemodialys, rekommenderas inte.

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

Den intravenösa vehikeln, hydroxipropylbetadex, hemodialyseras med en clearance av $37,5 \pm 24$ ml/min.

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

Klinisk data för att konstatera säkerheten hos intravenöst administrerat hydroxipropylbetadex vid långtidsbehandling är begränsade.

Administreringssätt

Vodask måste rekonstitueras och spädas före administrering som intravenös infusion. Ej avsett för bolusinjektion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

Samtidig administrering med högdos ritonavir (400 mg eller mer två gånger dagligen), eftersom ritonavir signifikant sänker plasmakoncentrationer av vorikonazol hos friska försökspersoner vid dessa

doser (se avsnitt 4.5, angående lägre doser se avsnitt 4.4).

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

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

Samtidig administrering med johannesört (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Försiktighet ska iakttas vid föreskrivning av vorikonazol till patienter med överkänslighet mot andra azolföreningar (se även avsnitt 4.8).

Behandlingstid

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

Kardiovaskulära

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

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

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

Infusionsrelaterade reaktioner

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

Levertoxicitet

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

Uppföljning av leverfunktion

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

minskas till en gång i månaden om det inte förekommer några förändringar i leverfunktionsvärdena. Vid påtagligt förhöjda leverfunktionsvärden bör vorikonazol sättas ut, såvida inte den medicinska bedömningen av risk–nyttaförhållandet för patienten motiverar fortsatt användning. Leverfunktionen ska övervakas hos såväl barn som vuxna.

Allvarliga dermatologiska biverkningar

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

Långtidsbehandling

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

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

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

Synbiverkningar

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

Renala biverkningar

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

Uppföljning av njurfunktion

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

Uppföljning av bukspottkörtelns funktion

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

Pediatriisk population

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

- Allvarliga dermatologiska biverkningar (inklusive SCC)
Frekvensen av fototoxiska reaktioner är högre i den pediatriiska populationen. Eftersom utveckling till SCC har rapporterats krävs strikta ljusskyddande åtgärder i denna patientpopulation. För barn som drabbas av fotoåldringsskador, som lentigines eller efelider, rekommenderas undvikande av solljus och dermatologisk uppföljning även efter avslutad behandling.

Profylax

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

Fenytoin (CYP2C9-substrat samt potent CYP450-inducerare)

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

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

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

Rifabutin (potent CYP450-inducerare)

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

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

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

Everolimus (CYP3A4 substrat, P-gp substrat)

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

Metadon (CYP3A4-substrat)

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

Kortverkande opiatier (CYP3A4-substrat)

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

fentanyl, kan det vara nödvändigt med en noggrann övervakning av opioidrelaterade biverkningar (inkluderande en längre period av andningsövervakning).

Långverkande opiater (CYP3A4-substrat)

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

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

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

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 88,74 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 4.44 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium. Den högsta dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 26.62 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium. Detta läkemedel har en hög natriumhalt. Detta bör beaktas särskilt för dem som står på saltfattig kost.

Hydroxipropylbetadex

Detta läkemedel innehåller 2400 mg cyklodextrin per injektionsflaska. Hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion kan ackumulering av cyklodextriner förekomma.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Tabell över interaktioner

Interaktioner mellan vorikonazol och andra läkemedel anges i nedanstående tabell (en gång dagligen anges som "QD", två gånger dagligen som "BID", tre gånger dagligen som "TID" och ej fastställt som "ND"). Pilens riktning för varje farmakokinetisk parameter baseras på det 90-procentiga konfidensintervallet av det geometriska medelvärdet som ligger inom ($\leftrightarrow$), under ($\downarrow$) eller över ($\uparrow$) intervallet 80-125 %. Asterisken (*) indikerar tvåvägsinteraktion. AUC_t , AUC_0 och $AUC_{0-\infty}$ representerar arean under kurvan under ett doseringsintervall, från tidpunkt noll till mätbara värden respektive från tidpunkt noll till oändligheten.

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

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Astemizol, cisapride, pimozid, kinidin och terfenadin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan leda till QTc- förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Karbamazepin och långverkande barbiturater (t.ex. fenobarbital, mefobarbital) [potenta CYP450-inducerare]	Har ej studerats, men karbamazepin och långverkande barbiturater förmodas signifikant kunna minska plasmakoncentrationen av vorikonazol.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Efavirenz (en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare) [CYP450-inducerare; CYP3A- hämmare och -substrat] Efavirenz 400 mg QD samtidig administrerat med vorikonazol 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC _τ ↑ 44 % Vorikonazol C _{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC τ ↓ 77 % Jämfört med efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz AUC τ ↑ 17 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC τ ↓ 7 %	Användning av standarddoser av vorikonazol med efavirenz om doser på 400 mg QD eller mer är kontraindicerade (se avsnitt 4.3). Vorikonazol kan ges samtidigt som efavirenz om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg BID och efavirenzdosen sänks till 300 mg QD. När behandlingen med vorikonazol avbryts ska den initiala dosen av efavirenz åter sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Ergotalkaloider (t.ex. ergotamin och dihydroergotamin) [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligtvis plasma- koncentrationerna av ergotalkaloider och leder till ergotism.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Rifabutin [potent CYP450-inducerare] 300 mg QD 300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 350 mg BID)* 300 mg QD (administrerat	Vorikonazol C _{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 78 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 32 % Rifabutin C _{max} ↑ 195 %	Samtidig behandling med vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan överbäger riskerna. Underhållsdosen av vorikonazol kan höjas till 5 mg/kg intravenöst BID eller från 200 mg till 350 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2). Noggrann uppföljning av

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
samtidigt med vorikonazol 400 mg BID)*	Rifabutin AUC τ $\uparrow$ 331 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C $_{\max}$ $\uparrow$ 104 % Vorikonazol AUC τ $\uparrow$ 87 %	fullständigt blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol.
Rifampicin (600 mg QD) [potent CYP450-inducerare]	Vorikonazol C $_{\max}$ $\downarrow$ 93 % Vorikonazol AUC τ $\downarrow$ 96 %	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Ritonavir (proteashämmare) [potent CYP450-inducerare; CYP3A4-hämmare och - substrat] Hög dos (400 mg BID) Låg dos (100 mg BID)*	Ritonavir C $_{\max}$ och 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 och höga doser ritonavir (400 mg och däröver BID) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av vorikonazol och lågdos ritonavir (100 mg BID) ska undvikas om inte en nytta/riskbedömning för patienten motiverar användning av vorikonazol.
Johannesört [CYP450-inducerare; P-gp- inducerare] 300 mg TID (samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var vorikonazol AUC $_{0-\infty}$ $\downarrow$ 59 %	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Everolimus [CYP3A4-substrat, P-gp- substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasma- koncentrationerna av everolimus signifikant.	Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant höja koncentrationerna av everolimus (se avsnitt 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) [CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare]	Vorikonazol C $_{\max}$ $\uparrow$ 57 % Vorikonazol AUC τ $\uparrow$ 79 % Flukonazol C $_{\max}$ ND Flukonazol AUC τ ND	Någon reducerad dos och/eller frekvens av vorikonazol och flukonazol som skulle eliminera denna effekt har inte fastställts. Kontroll av biverkningar som har samband med vorikonazol rekommenderas om vorikonazol används direkt efter flukonazol.
Fenytoin [CYP2C9-substrat och potent CYP450-inducerare]		Samtidigt användande av vorikonazol och fenytoin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna. Noggrann

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
300 mg QD 300 mg QD (samtidig administrering med vorikonazol 400 mg BID)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 69 % Fenytoin C _{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC _τ ↑ 81 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 39 %	övervakning av plasma- nivåerna av fenytoin rekommenderas. Fenytoin kan ges samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg IV BID eller från 200 mg till 400 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2).
Antikoagulantia Warfarin (30 mg engångsdos, samtidigt administrerat med 300 mg BID vorikonazol) [CYP2C9-substrat] Andra orala kumariner (t.ex. fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9- och CYP3A4- substrat]	Maximal ökning av protrombintiden var ungefär en fördubbling. Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationen av kumariner vilket kange en förlängd protrombintid.	Noggrann övervakning av protrombintiden eller andra lämpliga antikoagulations- tester rekommenderas, och dosen av antikoagulantia ska justeras i enlighet med dessa.
Benzodiazepiner (t.ex. midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A-substrat]	Har ej studerats kliniskt, men vorikonazol höjer troligen plasmakoncentrationen av benzodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till en förlängd sedative effekt.	Sänkt dos av benzodiazepiner ska övervägas.
Immunsuppressiva medel [CYP3A-substrat] Sirolimus (2 mg engångsdos) Ciklosporin (hos stabila njurtransplanterade patienter som fick permanent ciklosporinbehandling) Takrolimus (0,1 mg/kg	I en oberoende publicerad studie var Sirolimus C _{max} ↑ 6,6-faldig Sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 11-faldig Ciklosporin C _{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC _τ ↑ 70 %	Samtidig administrering av vorikonazol och sirolimus är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med ciklosporin rekommenderas att ciklosporindosen halveras och att nivåerna av ciklosporin följs noga. Förhöjda ciklosporinnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. När behandling med vorikonazol avbryts ska ciklosporinnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.

Läkemedel <i>[Interaktionsmekanism]</i>	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
engångsdos)	Takrolimus C _{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC _t ↑ 221 %	När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med takrolimus rekommenderas att takrolimusdosen reduceras till en tredjedel av den ursprungliga dosen och att nivåerna av takrolimus följs noga. Förhöjda takrolimusnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. När behandling med vorikonazol avbryts ska takrolimusnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.
Långverkande opiat [CYP3A4-substrat] Oxykodon (10 mg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var Oxykodon C _{max} ↑ 1,7-faldig Oxykodon AUC _{0-∞} ↑ 3,6-faldig	Reducerad dos av oxykodon och andra långverkande opiat som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) ska övervägas. Noggrann övervakning avseende opiatrelaterade biverkningar kan bli nödvändig.
Metadon (32-100 mg QD) [CYP3A4-substrat]	R-metadon (aktivt) C _{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivt) AUC _τ ↑ 47 % S-metadon C _{max} ↑ 65 % S-metadon AUC _{0-∞} ↑ 103 %	Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av metadon, inkluderande QTc-förlängning, rekommenderas. Sänkning av metadondosen kan bli nödvändig.
Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) [CYP2C9-substrat] Ibuprofen (400 mg engångsdos) Diklofenak (50 mg engångsdos)	S-Ibuprofen C _{max} ↑ 20 % S-Ibuprofen AUC _{0-∞} ↑ 100 % Diklofenak C _{max} ↑ 114 % Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78 %	Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av NSAID rekommenderas. Sänkning av dosen NSAID kan bli nödvändig.
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19-hämmare; CYP2C19- och CYP3A4-substrat]	Omeprazol C _{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC _{0-∞} ↑ 280 % Vorikonazol C _{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 41 % Andra protonpumpshämmare som är CYP2C19-substrat kan också hämmas av vorikonazol, vilket kan leda till höjda plasmakoncentrationerna av dessa	Ingen dosjustering av vorikonazol rekommenderas. När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med omeprazoldoser på 40 mg eller mer rekommenderas att omeprazoldosen halveras.

Läkemedel <i>[Interaktionsmekanism]</i>	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	läkemedel.	
Perorala antikonceptionsmedel* <i>[CYP3A4-substrat; CYP2C19-hämmare]</i> Noretisteron/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinylestradiol C _{max} ↑ 36 % Etinylestradiol AUC _τ ↑ 61 % Noretisteron C _{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC _τ ↑ 53 % Vorikonazol C _{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 46 %	Övervakning avseende biverkningar av perorala antikonceptionsmedel, samt biverkningar av vorikonazol, rekommenderas.
Kortverkande opiat <i>[CYP3A4-substrat]</i> Alfentanil (20 µg/kg engångsdos, i kombination med naloxon) Fentanyl (5 µg/kg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6-faldigt I en oberoende publicerad studie var Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34-faldigt	Sänkt dos av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opiat med liknande struktur som alfentanil och som metaboliseras av CYP3A4 (tex. sufentanil) ska övervägas. Förlängd och frekvent övervakning avseende andningsdepression och andra biverkningar associerade till opiat rekommenderas.
Statiner (t.ex. lovastatin) <i>[CYP3A4 substrat]</i>	Har ej studerats kliniskt, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av statiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till rabdomyolys.	Sänkt dos av statiner ska övervägas.
Sulfonureider (t.ex. tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[CYP2C9-substrat]</i>	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av sulfonureider vilket kan orsaka hypoglykemi.	Noggrann övervakning av blodglukos rekommenderas. Sänkt dos av sulfonureider ska övervägas.
Vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) <i>[CYP3A4-substrat]</i>	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av vinkaalkaloider vilket kan orsaka neurotoxicitet.	Sänkt dos av vinkaalkaloider ska övervägas.
Andra hiv-proteashämmare (t.ex. saquinavir, amprenavir och nelfinavir)* <i>[CYP3A4-substrat och -hämmare]</i>	Inga kliniska studier har genomförts. <i>In vitro</i> -studier visar att vorikonazol kan hämma metabolismen av hivproteashämmare och även att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av hiv-proteashämmare.	Noggrann övervakning avseende läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.

Läkemedel <i>[Interaktionsmekanism]</i>	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) (t.ex. delavirdin, nevirapin)* <i>[CYP3A4-substrat, CYP450-hämmare eller inducerare]</i>	Har ej studerats kliniskt. <i>In vitro</i> -studier visar att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av NNRTI och att vorikonazol kan hämma metabolismen av NNRTI. Resultaten avseende efavirenz effekt på vorikonazol tyder på att metabolismen av vorikonazol kan induceras av en NNRTI.	Noggrann övervakning avseende varje form av läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt kan behövas.
Cimetidin (400 mg BID) <i>[ospecifik CYP450-hämmare samt höjer pH i magsäcken]</i>	Vorikonazol C _{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 23 %	Ingen dosjustering
Digoxin (0,25 mg QD) <i>[P-gp-substrat]</i>	Digoxin C _{max} ↔ Digoxin AUC _τ ↔	Ingen dosjustering
Indinavir (800 mg TID) <i>[CYP3A4-hämmare och -substrat]</i>	Indinavir C _{max} ↔ Indinavir AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↔ Vorikonazol AUC _τ ↔	Ingen dosjustering
Makrolidantibiotika Erytromycin (1 g BID) <i>[CYP3A4-hämmare]</i> Azitromycin (500 mg QD)	Vorikonazol C _{max} och AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} och AUC _τ ↔ Effekten av vorikonazol på erytromycin och azitromycin är inte känd.	Ingen dosjustering
Mykofenolsyra (1 g engångsdos) <i>[UDP-glukuronyltransferas-substrat]</i>	Mykofenolsyra C _{max} ↔ Mykofenolsyra AUC _t ↔	Ingen dosjustering
Prednisolon (60 mg engångsdos) <i>[CYP3A4-substrat]</i>	Prednisolon C _{max} ↑ 11 % Prednisolon AUC _{0-∞} ↑ 34 %	Ingen dosjustering
Ranitidin (150 mg BID) <i>[höjer pH i magsäcken]</i>	Vorikonazol C _{max} och AUC _τ ↔	Ingen dosjustering
Flukloxacillin <i>[CYP450-inducerare]</i>	Signifikant lägre koncentrationer av vorikonazol i plasma har rapporterats.	Om samtidig administrering av vorikonazol med flukloxacillin inte kan undvikas, övervaka potentiell förlust av effekten av vorikonazol (t.ex. genom terapiövervakning). Dosen av vorikonazol kan behöva ökas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data för behandling av gravida kvinnor med vorikonazol saknas.

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

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

Kvinnor i fertil ålder

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De vanligaste biverkningarna som rapporterades var synstörningar, feber, hudutslag, kräkningar illamående, diarré, huvudvärk, perifert ödem, onormala leverfunktionsvärden, respiratorisk distress och buksmärtor.

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

Tabell över biverkningar

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

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighet.

Biverkningar rapporterade hos patienter som fått vorikonazol:

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		sinuit	pseudomembranös kolit		
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					skivepitel-cancer*
Blodet och lymfsystemet		agranulocytos ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi	benmargssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminerad intravaskulär koagulation	
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktoid reaktion	
Endokrina systemet			binjureinsufficiens, hypotyroidism	hypertyroidism	
Metabolism och nutrition	perifert ödem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi			
Psykiska störningar		depression, hallucinationer, ångest, sömnlöshet, agitation, förvirring			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	krampanfall, synkope, tremor, hypertoni ³ , parestesi, sömnighet, yrsel	hjärnödem, encefalopati ⁴ , extrapyramidal-symtom ⁵ , perifer neuropati, ataxi, hypoestesi, smakrubbing	hepatisk encefalopati, Guillain-Barres syndrom, nystagmus	
Ögon	synnedsättning	näthinneblödning	synnervsstörning, papillödem, okulogyrkris, diplopi, sklerit, blefarit	optisk atrofi, hornhinne-grumling	
Öron och balansorgan			hypoakusi, vertigo, tinnitus		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat		supraventrikulär arytm, takykardi, bradykardi	kammarflimmer, ventrikulära extrasystolier, ventrikulär takykardi, förlängning av QT-intervallet, supraventrikulär takykardi	torsades de pointes, totalt AV-block, grenblock, nodal arytm	
Blodkär		hypotoni, flebit	tromboflebit, lymfangit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	respiratorisk distress ⁹	akut respiratoriskt distresssyndrom, lungödem			
Magtarmkanalen	diarré, kräkningar, magsmärtor, illamående	keilit, dyspepsi, förstoppning, gingivit	peritonit, pankreatit, tungödem, duodenit, gastroenterit, glossit		
Lever och gallvägar	onormala leverfunktions värden	gulsot, kolestatisk gulsot, hepatit ¹⁰	leversvikt, förstörd lever, kolecystit, kolelitis		
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	exfoliativ dermatit, alopeci, makulopapulösa hudutslag, pruritus, erytem	Stevens-Johnsons syndrom, fototoxicitet, purpura, urtikaria, allergisk dermatit, papulöst hudutslag, makulärt hudutslag, eksem	toxisk epidermal nekrolys, angioödem, aktinisk keratos*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, läkemedelsutslag, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	kutan lupus erythematosus*, fräknar*, lentigo*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ryggsmärtor	artrit		periostit*
Njurar och urinvägar		akut njursvikt, hematuri	tubulär njurnekros, proteinuri, nefrit		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	feber	bröstmärta, ansiktsödem ¹¹ , asteni, frossa	reaktion vid infusionsstället, influensaliknande sjukdom		
Undersökningar		förhöjt blodkreatinin	förhöjt urea, förhöjda kolesterolvärden		

* Biverkningar som har identifierats efter godkännandet.

- 1 Inklusive febril neutropeni och neutropeni.
- 2 Inklusive immunologisk trombocytopen purpura.
- 3 Inklusive nackstelhet och stelkramp.
- 4 Inklusive hypoxisk-ischemisk encefalopati och metabol encefalopati.
- 5 Inklusive akatisi och parkinsonism.
- 6 Se stycket "Synnedsättningar" i avsnitt 4.8.
- 7 Långvarig optisk neurit har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Se avsnitt 4.4.
- 8 Se avsnitt 4.4.
- 9 Inklusive dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.
- 10 Inklusive läkemedelsinducerad leverskada, toxisk hepatit, levercellsskada och levertoxicitet.
- 11 Inklusive periorbitalt ödem, läppödem och munödem.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Synstörningar

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

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

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

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

Hudreaktioner

Hudreaktioner var mycket vanliga hos patienter som behandlats med vorikonazol i kliniska prövningar. Dessa patienter hade dock allvarliga bakomliggande sjukdomar och behandlades med ett flertal andra läkemedel samtidigt. Svårighetsgraden av merparten av hudutslagen var mild till måttlig. Patienter har utvecklat svåra kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (mindre vanliga), toxisk epidermal nekrols (TEN)

(sällsynta), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (sällsynta) samt erytema multiforme (sällsynta) vid behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.4).

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

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

Leverfunktionsprover

Den sammanlagda incidensen av transaminasförhöjningar $> 3 \times \text{ULN}$ (inte nödvändigtvis en biverkning) i det kliniska programmet med vorikonazol var 18,0 % (319/1 768) hos vuxna och 25,8 % (73/283) hos pediatrika patienter som fått vorikonazol för poolad terapeutisk eller profylaktisk användning. Avvikelse i leverfunktionsprover kan eventuellt sättas i samband med högre plasmakoncentrationer och/eller doser. Merparten av de onormala leverfunktionsproverna återgick till det normala under behandlingen utan dosjustering, eller efter dosjustering inkluderande avbrytande av behandlingen.

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

Infusionsrelaterade reaktioner

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

Profylax

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

Pediatrik population

Säkerheten för vorikonazol har studerats på 288 barn, 2 till < 12 år gamla (169) och 12 till < 18 år gamla (119), vilka fick vorikonazol för profylaktisk (183) eller terapeutisk användning (105) i kliniska studier. Säkerheten för vorikonazol undersöktes hos ytterligare 158 pediatrika patienter, 2 till < 12 år gamla, i compassionate use program. Sammantaget liknade säkerhetsprofilen för vorikonazol hos barn den som sågs hos vuxna. Hos pediatrika patienter sågs en tendens till högre frekvens av förhöjda leverenzymvärden, rapporterades som biverkningar i kliniska provningar, jämfört med vuxna (14,2 % förhöjda transaminasvärden hos barn jämfört med 5,3 % hos vuxna). Data efter marknadsintroduktion tyder på en högre incidens för hudreaktioner (särskilt erytema) i barnpopulationen jämfört med vuxna. Hos de 22 patienter yngre än två år som behandlades med vorikonazol i ett compassionate use program, rapporterades följande biverkningar, (för vilka samband med vorikonazol inte kan uteslutas): fotosensitivitetsreaktion (1), arytm (1), pankreatit (1), förhöjda bilirubinvärden (1), förhöjda leverenzymvärden (1), hudutslag, och papillödem (1). Fall av pankreatit hos barn har rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

4.9 Överdoser

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

Det finns ingen känd antidot mot vorikonazol.

Vorikonazol hemodialyseras med en clearance av 121 ml/min. Den intravenösa vehikeln, hydroxipropylbetadex, hemodialyseras med en clearance av $37,5 \pm 24$ ml/min. Vid en överdos kan hemodialys bidra till att avlägsna vorikonazol och hydroxipropylbetadex ur kroppen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk - triazolderivat, ATC-kod: J02A C03

Verkningsmekanism

Vorikonazol är ett antimykotikum av triazoltyp. Den primära verkningsmekanismen är hämning av svampens CYP-450-medierade 14 alfa-steroldemetylas, som är ett viktigt steg i biosyntesen av ergosterol. Ackumulering av 14 alfa-steroldemetylas står i relation till efterföljande brist på ergosterol i svampens cellmembran och kan vara orsaken till vorikonazols antimykotiska aktivitet. Vorikonazol har visat sig vara mer selektivt för mykotiska CYP450-enzymmer än för olika CYP450-enzymssystem hos däggdjur.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Andra behandlade svampinfektioner (ofta med antingen partiellt eller fullständigt svar) inkluderade

enstaka fall av infektioner med *Alternaria* spp, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. inklusive *P. marneffe*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, och *Trichosporon* spp inklusive *T. beigelii*.

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

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

Brytpunkter

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

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

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

EUCAST –brytpunkter

<i>Candida</i> -species	MIC brytpunkt (mg/l)	
	<S (Känslighet)	>R (Resistens)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Otillräcklig evidens	
<i>Candida krusei</i> ³	Otillräcklig evidens	

Other Candida spp.⁴ Otillräcklig evidens

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

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

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

⁴ EUCAST har inte faställt icke artrelaterade brytpunkter för vorikonazol.

Klinisk erfarenhet.

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

Aspergillusinfektioner - effekt hos aspergilluspatienter med dålig prognos

Vorikonazol har fungicid aktivitet mot *Aspergillus* spp. *in vitro*. Förbättrad effekt och överlevnad visades för vorikonazol i förhållande till konventionellt amfotericin B vid primär behandling av akut invasiv aspergillos i en öppen, randomiserad multicenterstudie av 277 immunsupprimerade patienter vid behandling i 12 veckor.

Vorikonazol administrerades intravenöst med en laddningsdos på 6 mg/kg var 12: e timme under de första 24 timmarna följt av en underhållsdos på 4 mg/kg var 12: e timme i minst sju dagar.

Behandlingen kunde sedan överföras till den orala formuleringen med en dos på 200 mg var 12: e timme. Mediantiden för iv-behandlingen med vorikonazol var 10 dagar (intervall 2-85 dagar). Efter iv-behandling med vorikonazol var mediandurationen av oral behandling med vorikonazol 76 dagar (intervall 2-232 dagar).

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

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

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

Candidemi hos patienter utan neutropeni

Effekten av vorikonazol jämfört med en behandling med amfotericin B följt av flukonazol som primär behandling vid candidemi har undersökts i en öppen jämförande studie. 370 patienter (äldre än 12 år), utan neutropeni och med dokumenterad växt av candida i blodet inkluderades, och av dessa behandlades 248 med vorikonazol. 9 patienter i vorikonazolgruppen och fem i gruppen som gavs amfotericin B följt av flukonazol hade också laboratorieverifierad djup svampinfektion. Patienter med njurinsufficiens uteslöts ur studien. Medianbehandlingstiden var 15 dagar i båda behandlingsgrupperna. I den primära analysen bedömdes behandlingssvaret av en utvärderingsgrupp (Data review committee-DRC) utan kännedom om vilket läkemedel som givits. Positivt svar definierades som att samtliga kliniska infektionstecken försvunnit eller förbättrats och att Candida hade eradikerats från blodet och alla infekterade djupa vävnader 12 veckor efter behandlingens avslutande (End of treatment-EOT). Patienter som inte kunde följas upp efter 12 veckor bedömdes som behandlingsmisslyckanden. Vid denna analys sågs ett positivt svar hos 41 % av patienterna, lika i båda behandlingsarmarna.

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

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

Allvarliga behandlingsresistenta Candida-infektioner

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

Scedosporium- och *Fusarium* -infektioner

Vorikonazol visades ha effekt mot följande sällsynta svamppatogener:

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

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

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

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

Vorikonazol jämfördes med itraconazol som primärprofylax i en öppen, jämförande multicenterstudie av vuxna och tonåriga mottagare av HSCT utan tidigare belagd eller trolig IFI. Framgångsrik profylax definierades som förmåga att fortsätta profylaktisk användning av studieläkemedlet i 100 dagar efter HSCT (utan avbrott >14 dagar) och överlevnad utan belagd eller trolig IFI i 180 dagar efter HSCT. Den modifierade intent-to-treat-(MITT)-gruppen omfattade 465 mottagare av allogent HSCT varav 45 % hade AML. 58 % av samtliga patienter genomgick myeloablative konditioneringsregimer. Profylax med studieläkemedlet sattes in omedelbart efter HSCT: 224 fick vorikonazol och 241 fick itraconazol. Mediandurationen av profylax med studieläkemedlet var 96 dagar för vorikonazol och 68 dagar för itraconazol i MITT-gruppen.

Framgångsfrekvens och sekundära effektmått visas i tabellen nedan:

Studiens effektmått	Vorikonazol N=224	Itraconazol N=241	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (KI)	P-värde
Framgång dag 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Framgång dag 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**

Slutfört minst 100 dagars profylax med studieläkemedlet	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Överlevde till dag 180	184 (82,1 %)	197 (81,7%)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Utvecklade belagd eller trolig IFI till dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Utvecklade belagd eller trolig IFI till dag 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Utvecklade belagd eller trolig IFI under profylax med studieläkemedlet	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Primärt effektmått i studien

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

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

AML

Studiens effektmått	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (KI)
Genombrotts-IFI -dag 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0.8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Framgång dag 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7% (1,7%, 27,7%)*

* Studiens primära effektmått

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

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

Myeloablative konditioneringsregimer

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

* Studiens primära effektmått

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

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

Sekundärprofylax av IFI - Effekt hos HSCT-mottagare med tidigare belagd eller trolig IFI
Vorikonazol undersöktes som sekundärprofylax i en öppen, icke-jämförande multicenterstudie på vuxna HSCT-mottagare med tidigare belagd eller trolig IFI. Det primära effektmåttet var frekvens av belagd eller trolig IFI under det första året efter HSCT. MITT-gruppen omfattade 40 patienter med tidigare IFI, varav 31 med aspergillos, 5 med candidiasis och 4 med andra IFI. Mediandurationen av profylax med studieläkemedlet var 95,5 dagar i MITT-gruppen.

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

Behandlingsduration

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

Pediatrisk population

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

Kliniska studier av QTc intervall

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

Långtidssäkerhet för hydroxipropylbetadex i människor är 21 dagar (250 mg/kg/dag).

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Den interindividuella variabiliteten för vorikonazols farmakokinetik är hög.

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

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

Eliminering

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

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

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

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Kön

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

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

Äldre

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

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

Pediatrik population

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

gångar dagligen har utvärderats i en farmakokinetisk studie på ungdomar. Större variabilitet mellan individer observerades hos barn jämfört med vuxna.

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

I patienter med normal njurfunktion, har den farmakokinetiska profilen för hydroxipropylbetadex, en ingrediens i den intravenösa formuleringen voriconazole, en kort halveringstid på en till två timmar, och påvisar ingen ackumulering till följd av påföljande dagliga doser. Hos friska individer och i patienter med mild till svårartad njursufficiens, fick majoriteten (>85%) en 8 g dos med hydroxipropylbetadex. Hos individer med mild, måttlig och svårartad njurnedsättning, ökade värdena för halveringstiden med cirka två, fyra och sex gånger över normala värden. Hos dessa patienter, kan påföljande infusioner resultera i ackumulering av hydroxipropylbetadex tills ett stabilt tillstånd uppnås. Hydroxipropylbetadex försvinner med hemodialys, med en utsköljning av $37,5 \pm 24$ ml/min.

Nedsatt leverfunktion

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering av vorikonazol tyder på att levern är målorganet. Levotoxicitet inträffade vid plasmaexponering liknande den som uppnås vid terapeutiska doser hos människa, liksom för andra antimykotiska preparat. I råtta, mus och hund inducerade vorikonazol små binjureförändringar.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionsstudier visades vorikonazol vara teratogen hos råtta och embryotoxisk hos kanin vid systemisk exponering jämförbar med den erhållen hos människa vid terapeutiska doser. I den pre- och postnatala utvecklingsstudien i råtta vid exponering lägre än den erhållen hos människa med terapeutiska doser, förlängde vorikonazol tiden för dräktighet och förlossningsarbete, och gav dystoki med maternal mortalitet och reducerad perinatal överlevnad av ungarna som konsekvens. Effekterna

på förlösningen är troligen medierade av speciesspecifika mekanismer, omfattande reduktion av östradiolnivåer, och är överensstämmande med de som observerats för andra azol-antimykotiska preparat. Administrering av vorikonazol medförde ingen försämring avseende fertilitet hos han- och honrättor vid exponering liknande den som uppnås vid terapeutiska doser hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylbetadex
Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Vodask ska ej infunderas i samma slang eller kanyl samtidigt med andra intravenösa läkemedel. Slang och kanyl kan användas för administrering av andra intravenösa läkemedel efter att infusion av Vodask har avslutats.

Blodprodukter och kortvarig infusion av koncentrerad elektrolytlösning:

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

Parenteral Nutrition:

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

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

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 72 timmar vid 25 °C och vid 2 °C–8 °C.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaring av beredd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

25 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, med propp av klorobutylgummi och aluminiumhätta med rött snäpplock i plast.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Innehållet i en injektionsflaska löses upp i antingen 19 ml vatten för injektionsvätskor eller i 19 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektionsvätskor för att ge en uttagbar volym av 20 ml klar lösning innehållande 10 mg/ml vorikonazol. Kasta flaskan med Vodask om lösningsmedel inte dras in i flaskan med hjälp av vakuum. Användning av en 20 ml standardspruta (icke-automatiserad) rekommenderas för att säkerställa att den exakta mängden (19,0 ml) vatten för injektionsvätskor alternativt (9 mg/ml [0,9 %]) natriumklorid för injektionsvätskor mäts upp. Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk och eventuellt överbliven lösning ska kastas. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

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

Erforderlig mängd konzentrat Vodask 10 mg/ml

Kroppsvikt (kg)	Mängd konzentrat Vodask (10 mg/ml) nödvändig för:				
	Dosering 3 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 4 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 6 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 8 mg/kg (antal flaskor)	Dosering 9 mg/kg (antal flaskor)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Den rekonstituerade lösningen kan spädas med:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion

Natriumlaktatlösning för intravenös infusion

5 % glukos och Ringer-laktat för intravenös infusion

5 % glukos och 0,45 % natriumklorid för intravenös infusion

5 % glukos för intravenös infusion

5 % glukos i 20 mEq kaliumklorid för intravenös infusion

0,45 % natriumklorid för intravenös infusion

5 % glukos och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion.

Blandbarheten av vorikonazol med andra spädningsmedel än de som nämns ovan och i avsnitt 6.2 är ej känd.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion str. 15351 Pallini, Attiki,
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50927

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 april 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 11 februari 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-19