

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voriconazole Teva 50 mg filmdragerade tabletter
Voriconazole Teva 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Voriconazole Teva 50 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg vorikonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 62,5 mg laktosmonohydrat

Voriconazole Teva 200 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg vorikonazol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Voriconazole Teva 50 mg filmdragerade tabletter:
Vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter (diameter ungefär 7,2 mm) märkta med "V" på ena sidan och "50" på andra sidan.

Voriconazole Teva 200 mg filmdragerade tabletter:
Vita, rektangulära filmdragerade tabletter (storlek ungefär 17,2 x 7,2 mm) märkta med "V" på ena sidan och "200" på andra sidan.

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*.

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

Som profylax till patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) och har hög risk för att utveckla invasiv svampinfektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Voriconazole Teva finns som 50 mg och 200 mg filmdragerade tabletter. Andra vorikonazol-innehållande farmaceutiska beredningsformer, som pulver till infusionsvätska samt pulver till oral suspension, finns också tillgängliga på marknaden.

Behandling

Vuxna

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

Detaljerad information om doseringsrekommendationer ges i följande tabell:

	Intravenös	Peroral	
		Patienter ≥ 40 kg*	Patienter < 40 kg*
Laddnings-dosering (de första 24 tim.)	6 mg/kg var 12:e timme	400 mg var 12:e timme	200 mg var 12:e timme
Underhållsdos (efter de första 24 tim.)	4 mg/kg två gånger dagligen	200 mg två gånger dagligen	100 mg två gånger dagligen

*Gäller också patienter från 15 år och äldre.

Behandlingstid

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

Dosjustering (vuxna)

Om patientens svar på behandlingen är otillräckligt kan underhållsdosen ökas till 300 mg två gånger dagligen per os. För patienter under 40 kg kan den perorala dosen ökas till 150 mg två gånger dagligen.

Om patienten inte tolererar behandling med en högre dos minskas den perorala dosen i steg om 50 mg tillbaka till underhållsdosen 200 mg två gånger dagligen (eller 100 mg två gånger dagligen till patienter under 40 kg).

Vid användning som profylax, se nedan.

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

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

Den rekommenderade doseringen är följande:

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

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

Dessa orala doseringsrekommendationer till barn är baserade på studier där vorikonazolpulver till oral suspension använts. Bioekvivalens mellan pulver till oral suspension och tabletter har inte undersökts hos barn. Med tanke på den förmodat begränsade gastroenterala passagetiden hos barn kan det finnas en skillnad i absorption av tabletter hos barn jämfört med hos vuxna. Den orala suspensionen rekommenderas därför till barn 2 till < 12 år gamla.

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 (eller 50 mg i taget om den maximala dosen på 350 mg användes från början). Om patienten inte tolererar behandlingen, minska dosen stegvis med 1 mg/kg (eller 50 mg i taget om den maximala dosen på 350 mg användes från början).

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).

Dosering

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

Duration av profylax

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

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

Följande instruktioner gäller för både behandling och vid användning som profylax

Dosjustering

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

Dosjustering vid samtidig administrering

Fenytoin kan administreras samtidigt med vorikonazol om den perorala underhållsdosen av vorikonazol ökas från 200 mg till 400 mg två gånger dagligen (100 mg till 200 mg oralt två gånger dagligen för patienter under 40 kg), se avsnitt 4.4 och 4.5.

Kombinationen av vorikonazol med rifabutin bör om möjligt undvikas. Men om kombinationen är absolut nödvändig, kan den perorala underhållsdosen av vorikonazol ökas från 200 mg till 350 mg två gånger dagligen (100 mg till 200 mg oralt två gånger dagligen för patienter under 40 kg), se avsnitt 4.4 och 4.5.

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för oralt administrerat vorikonazol påverkas inte av nedsatt njurfunktion. Dosjustering är därför inte nödvändig vid peroral dosering till patienter med lätt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

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

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 begränsad säkerhetsdata för vorikonazol hos patienter med onormala leverfunktionsvärden (aspartattransaminas (ASAT), alanintransaminas (ALAT), alkaliskt fosfat (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 hos barn under 2 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Voriconazole Teva filmdragerade tabletter ska tas minst en timme före eller en timme efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administrering med vorikonazol är kontraindicerat med läkemedel som är starkt beroende av CYP3A4 för metabolism och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är förknippade med allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5):

- terfenadin, astemizol
- cisaprid
- pimozid, lurasidon
- kinidin
- ivabradin
- ergotalkaloider (t.ex. ergotamin, dihydroergotamin)
- sirolimus
- naloxegol
- tolvaptan
- finerenon
- venetoklax: samtidig administrering kontraindicerad vid initiering och under dositeringsfasen av venetoklax.

Samtidig administrering med vorikonazol är kontraindicerat med läkemedel som inducerar CYP3A4 och minskar signifikant plasmakoncentrationerna av vorikonazol:

- Samtidig administrering med rifampicin, karbamazepin, långverkande barbiturater, t.ex. fenobarbital och johannesört (se avsnitt 4.5).
- Efavirenz
Samtidig administrering med standarddoser av vorikonazol med efavirenz om doser på 400 mg eller mer en gång dagligen är kontraindicerat (se avsnitt 4.5). För information om samtidig administrering med vorikonazol och lägre doser av efavirenz se avsnitt 4.4.
- Ritonavir
Samtidig administrering med hög dos ritonavir (400 mg eller mer två gånger dagligen) är kontraindicerat (se avsnitt 4.5). För information om samtidig administrering med lägre doser av ritonavir se avsnitt 4.4.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

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

Kardiovaskulära

Vorikonazol har associerats med förlängning av QTc-intervallet. Vid behandling med vorikonazol har sällsynta rapporter om torsades de pointes förekommit hos patienter med riskfaktorer såsom genomgången kardiotoxisk 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 arytmi
- 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 på QTc-

intervallet vid engångsdoser av vorikonazol upp till 4 gånger den vanliga dagliga dosen. Ingen frisk frivillig erhöll ett intervall som överskred den potentiellt kliniskt relevanta tröskeln 500 msek (se avsnitt 5.1).

Levertoxicitet

I kliniska prövningar har fall av allvarliga leverreaktioner förekommit under behandling med vorikonazol (inkluderande klinisk hepatit, kolestas och fulminant leversvikt, även med dödlig utgång). Fall av leverreaktioner har noterats inträffa främst hos patienter med allvarliga underliggande medicinska tillstånd (framförallt 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, aktinisk keratos och pseudoporfyri. Det finns en potentiellt ökad risk för hudreaktioner/toxicitet vid samtidig användning av fotosensibiliserande medel (t.ex. metotrexat etc). 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 (inklusive kutan SCC *in situ* eller Bowens sjukdom) 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. Vid fortsatt användning av vorikonazol bör dermatologisk utvärdering ske systematiskt och regelbundet, för att tillåta tidig upptäckt och behandling av premaligna lesioner. Vorikonazol ska sättas ut om premaligna hudlesioner eller skivepitelcancer identifieras (se nedan avsnitt Långtidsbehandling).
- Svåra kutana biverkningar
Svåra kutana biverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats vid användning av vorikonazol. Om en patient får hudutslag ska denne observeras noga och behandling med vorikonazol avbrytas om hudförändringarna förvärras.

Binjurebiverkningar

Reversibla fall av binjureinsufficiens har rapporterats hos patienter som får azolföreningar, däribland vorikonazol. Binjureinsufficiens har rapporterats hos patienter som får azolföreningar, med eller utan samtidig administrering av kortikosteroider. Hos patienter som får azolföreningar utan kortikosteroider är binjureinsufficiens relaterad till att azolföreningarna direkt hämmar steroidgenes. Hos patienter som tar kortikosteroider kan vorikonazol-relaterad CYP3A4-hämning av kortikosteroidernas

metabolisering leda till överskott av kortikosteroider och binjuresuppression (se avsnitt 4.5). Cushings syndrom med eller utan efterföljande binjureinsufficiens har också rapporterats hos patienter som får vorikonazol samtidigt med kortikosteroider.

Patienter som får långtidsbehandling med vorikonazol och kortikosteroider (inklusive inhaleda kortikosteroider, t.ex. budesonid och intranasala kortikosteroider) bör övervakas noggrant beträffande binjurebarksdysfunktion, både under behandling och när vorikonazol sätts ut (se avsnitt 4.5). Patienterna ska instrueras att omedelbart söka vård om de utvecklar tecken och symtom på Cushings syndrom eller binjureinsufficiens.

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) (inklusive kutan SCC *in situ* eller Bowens sjukdom) har rapporterats i samband med långtidsbehandling med vorikonazol (se avsnitt 4.8).

Icke-infektiös periostit med förhöjda nivåer av fluorid och alkalinfosfatas har rapporterats hos transplanterade patienter. Om en patient utvecklar skelettmärta samt radiologiska tecken förenliga med periostit, bör en utsättning av vorikonazol övervägas efter tvärvetenskaplig konsultation (se avsnitt 4.8).

Synbiverkningar

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

Renala biverkningar

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

Uppföljning av njurfunktion

Patienterna ska 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)), ska observeras noga under behandling med vorikonazol. Kontroll av serumamylas eller -lipas bör övervägas vid detta kliniska tillstånd.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet hos barn under två års ålder har inte fastställts (se även avsnitt 4.8 och 5.1). Vorikonazol är indicerat för barn från två års ålder. En högre frekvens av förhöjda leverenzymvärden observerades i den pediatrika 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 pediatrika 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 antitumorkotika 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 ska dosen vorikonazol höjas till 400 mg var 12:e timme och dosen efavirenz sänkas till 300 mg en gång per dygn (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.5).

Glasdegib (CYP3A4-substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol förväntas öka plasmakoncentrationerna av glasdegib och öka risken för förlängt QTc-intervall (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas täta EKG-kontroller.

Tyrosinkinashämmare (CYP3A4-substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol med tyrosinkinashämmare metaboliserade via CYP3A4 förväntas öka plasmakoncentrationerna av tyrosinkinashämmaren och risken för biverkningar. Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas sänkt dos av tyrosinkinashämmaren och noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 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 låga doser ritonavir (100 mg två gånger dagligen) ska 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 i en oberoende publicerad studie har visat sig resultera i en ökning av genomsnittlig AUC 0-∞ för fentanyl, kan det vara nödvändigt med en noggrann övervakning av opioidrelaterade biverkningar (inkluderande en längre period av andningsövervakning).

Långverkande opiatier (CYP3A4-substrat)

En minskning av dosen oxikodon och andra långverkande opiaterna 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).

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vorikonazol metaboliseras av och hämmar aktiviteten hos cytokrom P450-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, i synnerhet för substanser som metaboliseras av CYP3A4 eftersom vorikonazol är en stark CYP3A4-hämmare även om ökningen av AUC är substratberoende (se tabell nedan).

Om inget annat anges har interaktionsstudier gjorts på friska manliga vuxna försökspersoner, med upprepad dosering till steady-state med 200 mg vorikonazol givet oralt 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 CYP3A-isoenzymerna (vissa antihistaminer, kinidin, cisaprid, pimozid och ivabradin), 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") ordnade efter läkemedelsklass. 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_t och $AUC_{0-\infty}$ representerar arean under kurvan under ett doseringsintervall, från tidpunkt noll till mätbara värden respektive från tidpunkt noll till oändligheten.

Läkemedel	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Antacida		
Cimetidin (400 mg BID) [ospecifik CYP450-hämmare samt höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol C_{max} $\uparrow$ 18 % Vorikonazol AUC_t $\uparrow$ 23 %	Ingen dosjustering

Läkemedel	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19-hämmare, CYP2C19- och CYP3A4-substrat]	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41 % Andra protonpumpshämmare som är CYP2C19-substrat kan också hämmas av vorikonazol, vilket kan leda till höjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.	Ingen dosjustering av vorikonazol rekommenderas. När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med omeprazoldoser på 40 mg eller mer rekommenderas att omeprazoldosen halveras.
Ranitidin (150 mg BID) [höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Antiarytmika		
Digoxin (0,25 mg QD) [P-gp-substrat]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Ingen dosjustering
Kinidin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av kinidin kan leda till QTc- förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Antibakteriella medel		
Flukloxacillin [CYP450-inducerare]	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.
Makrolidantibiotika		Ingen dosjustering
Azitromycin (500 mg QD)	Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔	
Erytromycin (1 g BID) [CYP3A4-hämmare]	Vorikonazol C_{max} och AUC_{τ} ↔ Effekten av vorikonazol på erytromycin och azitromycin är inte känd.	
Rifabutin [potent CYP450-inducerare]		Samtidig behandling med vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan överskrider riskerna.
300 mg QD	Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 %	
300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 350 mg BID)*	Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 %	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).
300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg BID)*	Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 %	Noggrann uppföljning av fullständigt blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex.

Läkemedel	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 87 %	uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol.
Rifampicin (600 mg QD) [potent CYP450-inducerare]	Vorikonazol C _{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 96 %	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Cancerläkemedel		
Glasdegib [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av glasdegib och ökar risken för QTc-förlängning.	Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas täta EKG-kontroller (se avsnitt 4.4).
Tretinoin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol kan öka tretinoinkoncentrationerna och öka risken för biverkningar (benign intrakraniell tryckökning, hyperkalcemi).	Dosjustering av tretinoin rekommenderas under behandling med vorikonazol och efter utsättning av detsamma.
Tyrosinkinashämmare (inklusive men inte begränsat till: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationerna av tyrosinkinashämmare som metaboliseras av CYP3A4.	Om samtidig administrering inte kan undvikas rekommenderas sänkt dos av tyrosinkinashämmaren och noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.4).
Venetoklax [CYP3A-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av venetoklax signifikant.	Samtidig administrering av vorikonazol är kontraindicerat när behandling med venetoklax inleds samt under dess dostitreringsfas (se avsnitt 4.3). Sänkt dos av venetoklax krävs enligt anvisningarna i förskrivningsinformationen till venetoklax under stabil, daglig dosering. Noggrann övervakning efter tecken på toxicitet rekommenderas.
Vinkaalkaloider (inklusive men inte begränsat till: vinkristin och vinblastin) [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av vinkaalkaloider vilket kan orsaka neurotoxicitet.	Sänkt dos av vinkaalkaloider ska övervägas.
Antikoagulantia		
Warfarin (30 mg engångsdos, samtidigt administrerat med 300 mg BID vorikonazol) [CYP2C9-substrat]	Maximal ökning av protrombintiden var ungefär en fördubbling.	Noggrann övervakning av protrombintiden eller andra lämpliga antikoagulationstester rekommenderas, och dosen av antikoagulantia ska justeras i enlighet med dessa.
Andra orala kumariner	Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationen av	

Läkemedel	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
(inklusive men inte begränsat till: fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9- och CYP3A4- substrat]	kumariner vilket kan ge en förlängd protrombintid.	
Antikonvulsiva medel		
Karbamazepin och långverkande barbiturater (inklusive men inte begränsat till: 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)
Fenytoin [CYP2C9-substrat och potent CYP450-inducerare] 300 mg QD 300 mg QD (administrerat samtidigt 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 %	Samtidigt användande av vorikonazol och fenytoin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna. Noggrann övervakning av plasmanivåerna av fenytoin rekommenderas. Fenytoin kan ges samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg i.v. 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).
Antidiabetika		
Sulfonureider (inklusive men inte begränsat till: tolbutamid, glipizid, glyburid) [CYP2C9-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av sulfonureider vilket kan orsaka hypoglykemi.	Noggrann övervakning av blodglukos rekommenderas. Sänkt dos av sulfonureider ska övervägas.
Antimykotika		
Flukonazol (200 mg QD) [CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare]	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 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.
Antihistaminer		
Astemizol [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av astemizol kan leda till QTc- förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Terfenadin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av terfenadin kan leda till QTc-	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

Läkemedel	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	
Anti-hiv-medel		
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-hämmare och - substrat]	Indinavir $C_{max} \leftrightarrow$ Indinavir $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol $C_{max} \leftrightarrow$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Ingen dosjustering
Ritonavir (proteashämmare) [potent CYP450-inducerare; CYP3A4-hämmare och - substrat]		
Hög dos (400 mg BID)	Ritonavir C_{max} och $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol $C_{max} \downarrow 66 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 82 \%$	Samtidig administrering av vorikonazol och höga doser ritonavir (400 mg och däröver BID) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Låg dos (100 mg BID)*	Ritonavir $C_{max} \downarrow 25 \%$ Ritonavir $AUC_{\tau} \downarrow 13 \%$ Vorikonazol $C_{max} \downarrow 24 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 39 \%$	Samtidig administrering av vorikonazol och låga doser ritonavir (100 mg BID) ska undvikas om inte en nytta/riskbedömning för patienten motiverar användning av vorikonazol.
Andra hiv-proteashämmare (inklusive men inte begränsat till: saquinavir, amprenavir och nelfinavir)* [CYP3A4-substrat och - hämmare]	Har ej studerats kliniskt. <i>In vitro</i> -studier visar att vorikonazol kan hämma metabolismen av hiv- proteashämmare och även att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av hiv- proteashämmare.	Noggrann övervakning avseende läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.
Efavirenz (en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI)) [CYP450-inducerare; CYP3A4- hämmare och -substrat]		
Efavirenz 400 mg QD samtidigt administrerat med vorikonazol 200 mg BID*	Efavirenz $C_{max} \uparrow 38 \%$ Efavirenz $AUC_{\tau} \uparrow 44 \%$ Vorikonazol $C_{max} \downarrow 61 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 77 \%$	Användning av standarddoser av vorikonazol med efavirenz vid doser på 400 mg QD eller mer är kontraindicerade (se avsnitt 4.3).
Efavirenz 300 mg QD samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg BID*	Jämfört med efavirenz 600 mg QD, Efavirenz $C_{max} \leftrightarrow$ Efavirenz $AUC_{\tau} \uparrow 17 \%$ Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max} \uparrow 23 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 7 \%$	Vorikonazol kan ges samtidigt som efavirenz om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg BID och efavirendosen sänks till 300 mg QD. När behandlingen med vorikonazol avbryts ska den initiala dosen av efavirenz åter sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI)	Har ej studerats kliniskt. <i>In vitro</i> -studier visar att metabolismen av vorikonazol	Noggrann övervakning avseende läkemedelstoxicitet och/eller

Läkemedel	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
(inklusive men inte begränsat till: delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-substrat, CYP450- hämmare eller inducerare]	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.	avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.
Antipsykotika		
Lurasidon [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av lurasidon signifikant.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Pimozid [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av pimozid kan leda till QTc- förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Antivirala läkemedel		
Letermovir [CYP2C9- och CYP2C19- inducerare]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44 % Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51 %	Om samtidig administrering av vorikonazol och letermovir inte kan undvikas ska förlust av vorikonazols effekt övervakas.
Bensodiazepiner		
[CYP3A4-substrat] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var midazolams AUC _{0-∞} ↑ 3,7-faldigt	Sänkt dos av bensodiazepiner ska övervägas.
Midazolam (7,5 mg oral engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var midazolams C _{max} ↑ 3,8-faldigt midazolams AUC _{0-∞} var ↑ 10,3-faldigt	
Andra bensodiazepiner (inklusive men inte begränsat till: triazolam, alprazolam)	Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligen plasmakoncentrationen av andra bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till en förlängd sedativ effekt.	
Kardiovaskulära läkemedel		
Ivabradin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av ivabradin kan leda till QTc- förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
CFTR-potentiator (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)		
Ivakaftor [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av	Sänkt dos av ivakaftor rekommenderas.

Läkemedel	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	ivakaftor med risk för ökade biverkningar.	
Ergotderivat		
Ergotalkaloider (inklusive men inte begränsat till: ergotamin och dihydroergotamin) [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligtvis plasmakoncentrationerna av ergotalkaloider och leder till ergotism.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Tarmmotilitetsfrämjande medel		
Cisaprid [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av cisaprid kan leda till QTc- förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Örtmedicin		
Johannesört [CYP450-inducerare; P gp- inducerare] 300 mg TID (samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var vorikonazols $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Immunsuppressiva medel		
[CYP3A4-substrat]		
Ciklosporin (hos stabila njurtransplanterade patienter som fick permanent ciklosporinbehandling)	Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUC_t ↑ 70 %	När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med ciklosporin rekommenderas att ciklosporindosen halveras och att nivåerna av ciklosporin följs noga. Förhöjda ciklosporinnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. <u>När behandling med vorikonazol avbryts ska ciklosporinnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</u>
Everolimus [även P gp-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av everolimus signifikant.	Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant höja koncentrationerna av everolimus (se avsnitt 4.4).
Sirolimus (2 mg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var sirolimus C_{max} ↑ 6,6-faldigt, sirolimus $AUC_{0-\infty}$ var ↑ 11-faldigt	Samtidig administrering av vorikonazol och sirolimus är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Takrolimus (0,1 mg/kg 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

Läkemedel	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
		takrolimusnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. <u>När behandling med vorikonazol avbryts ska takrolimusnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</u>
Mykofenolsyra (1 g engångsdos) [UDP-glukuronyltransferas-substrat]	Mykofenolsyra $C_{\max} \leftrightarrow$ Mykofenolsyra $AUC_t \leftrightarrow$	Ingen dosjustering
Lipidsänkande medel/HMG-CoA-reduktashämmare		
Statiner (t.ex. lovastatin) [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av statiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till rabdomyolys.	Om samtidig administrering av vorikonazol och statiner som metaboliseras av CYP3A4 inte kan undvikas ska sänkt dos av statinet övervägas.
Icke-steroida selektiva mineralkortikoidreceptorantagonister (MR)		
Finerenon [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av finerenon signifikant.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)		
[CYP2C9-substrat]		Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av NSAID rekommenderas. Sänkning av dosen NSAID kan bli nödvändig.
Ibuprofen (400 mg engångsdos)	S-Ibuprofen $C_{\max} \uparrow 20 \%$ S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty} \uparrow 100 \%$	
Diklofenak (50 mg engångsdos)	Diklofenak $C_{\max} \uparrow 114 \%$ Diklofenak $AUC_{0-\infty} \uparrow 78 \%$	
Opioider		
Långverkande opiater [CYP3A4-substrat]	I en oberoende publicerad studie var oxykodons $C_{\max} \uparrow 1,7$ -faldigt Oxykodons $AUC_{0-\infty} \uparrow$ var 3,6-faldigt	Reducerad dos av oxykodon och andra långverkande opiater som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) ska övervägas. Noggrann övervakning avseende opiatrelaterade biverkningar kan bli nödvändig.
Oxykodon (10 mg engångsdos)		
Metadon (32–100 mg QD) [CYP3A4-substrat]	R-metadon (aktivt) $C_{\max} \uparrow 31 \%$ R-metadon (aktivt) $AUC_{\tau} \uparrow 47 \%$ S-metadon $C_{\max} \uparrow 65 \%$ S-metadon $AUC_{\tau} \uparrow 103 \%$	Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av metadon, inkluderande QTc-förlängning, rekommenderas. Sänkning av metadondosen kan bli nödvändig.
Kortverkande opiater [CYP3A4-substrat]		Sänkt dos av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opiater med liknande struktur som alfentanil och som metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. sufentanil) ska övervägas. Förlängd och frekvent övervakning avseende andningsdepression och andra biverkningar associerade till opiater rekommenderas.
Alfentanil (20 µg/kg engångsdos, i kombination med naloxon)	I en oberoende publicerad studie var alfentanils $AUC_{0-\infty} \uparrow 6$ -faldigt	
Fentanyl (5 µg/kg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var fentanyls $AUC_{0-\infty} \uparrow 1,34$ -faldigt	

Läkemedel	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Opioidreceptorantagonister		
Naloxegol [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av naloxegol signifikant.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)
Perorala antikonceptionsmedel		
Perorala antikonceptionsmedel* [CYP3A4-substrat; CYP2C19- hämmare] 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.
Steroider		
Kortikosteroider Prednisolon (60 mg engångsdos) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon $C_{\max}$ ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosjustering Patienter som får långtidsbehandling med vorikonazol och kortikosteroider (inklusive inhalerade kortikosteroider, t.ex. budesonid och intranasala kortikosteroider) bör övervakas noggrant beträffande binjurebarksdysfunktion, både under behandling och när vorikonazol sätts ut (se avsnitt 4.4).
Vasopressinreceptorantagonister		
Tolvaptan [CYP3A-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av tolvaptan signifikant.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data för behandling av gravida kvinnor med vorikonazol saknas.

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

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

Kvinnor i fertil ålder

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

Amning

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

Fertilitet

Ingen försämring avseende fertilitet har visats i djurstudier på han- och honrättor (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 för vorikonazol hos vuxna baseras på en integrerad säkerhetsdatabas med mer än 2 000 försökspersoner (omfattande 1 603 patienter i terapeutiska prövningar) och ytterligare 279 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 synnedsättning, feber, hudutslag, kräkningar, illamående, diarré, huvudvärk, perifert ödem, avvikande 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

Eftersom 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighet.

Biverkningar rapporterade hos patienter som fått vorikonazol:

Organ-system	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		sinuit	pseudo-membranös kolit		
Neoplasier benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		skivepitelcancer (inklusive kutan SCC <i>in situ</i> eller Bowens sjukdom)*, **			

Blodet och lymfsystemet		agranulocytos ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anemi	benmärgssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminerad intravaskulär koagulation	
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktoid reaktion	
Endokrina systemet			binjureinsufficiens, hypotyreoidism	hypertyreoidism	
Metabolism och nutrition	perifert ödem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi			
Psykiska störningar		depression, hallucinationer, ångest, sömnlöshet, agitation, förvirring			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	krampanfall, synkope, tremor, hypertoni ³ , parestesi, sömnighet, yrsel	hjärnödem, encefalopati ⁴ , extrapyramidalsymtom ⁵ , perifer neuropati, ataxi, hypoestesi, smakrubbning	hepatisk encefalopati, Guillain-Barresyndrom, nystagmus	
Ögon	synnedsättning ⁶	Näthinneblödning	synnervsstörning ⁷ , papillödem ⁸ , okulogyrkris, diplopi, sklerit, blefarit	optisk atrofi, hornhinnegrumling	
Öron och balansorgan			hypoakusi, vertigo, tinnitus		
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	
Blodkärl		hypotoni, flebit	tromboflebit, lymfangit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	respiratorisk distress ⁹	akut respiratoriskt distresssyndrom, lungödem			
Magtarmkanalen	diarré, kräkningar,	keilit, dyspepsi,	peritonit, pankreatit,		

	magsmärtor, illamående	förstoppning, gingivit	tungödem, duodenit, gastroenterit, glossit		
Lever och gallvägar	onormala leverfunktion s-värden	gulsot, kolestatisk gulsot, hepatit ¹⁰	leversvikt, förstorad lever, kolecystit, kolelitis		
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	exfoliativ dermatit, alopeci, makulopapulö sa hudutslag, pruritus, erytem, fototoxicitet**	Stevens- Johnsons Syndrom ⁸ , purpura, urtikaria, allergisk dermatit, papulöst hudutslag, makulärt hudutslag, eksem	toxisk epidermal nekrolys ⁸ , läkemedels- reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ⁸ , angioödem, aktinisk keratos*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, läkemedels- utslag	kutan lupus erythemato sus*, fräknar*, lentigo*
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		ryggsmärtor	Artrit, periostit*, **		
Njurar och urinvägar		akut njursvikt, hematuri	tubulär njurnekros, proteinuri, nefrit		
Allmänna symtom och symtom vid administreri ngsstället	feber	bröstsmärta, ansiktsödem ¹¹ , asteni, frossa	influenta- liknande sjukdom		
Undersök- ningar		förhöjt blodkreatinin	förhöjt urea, förhöjda kolesterolvärden		

*Biverkningar som har identifierats efter godkännandet.

**Frekvenskategorin baseras på en observationsstudie som använde verklighetsdata från sekundära datakällor i Sverige.

¹ Inkluderar febril neutropeni och neutropeni.

² Inkluderar immunologisk trombocytopen purpura.

³ Inkluderar nackstelhet och stelkramp.

⁴ Inkluderar hypoxisk-ischemisk encefalopati och metabol encefalopati.

⁵ Inkluderar akatysi 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 Inkluderar dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.

¹⁰ Inkluderar läkemedelsinducerad leverskada, toxisk hepatit, levercellsskada och levertoxicitet.

¹¹ Inkluderar periorbitalt ödem, läppödem och munödem.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Synnedsättningar

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, glaskroppsgyumlingar 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. Synnedsättningarna 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 av vorikonazols inverkan på retinafunktionen hos friska frivilliga, orsakade vorikonazol en minskning av elektroretinogramvågornas (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 behandlades med vorikonazol i kliniska prövningar. Dessa patienter hade dock allvarliga underliggande sjukdomar och behandlades med ett flertal andra läkemedel samtidigt. Svårighetsgraden av merparten av hudutslagen var mild till måttlig. Patienter har utvecklat svåra kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (mindre vanliga), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (sällsynta), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (sällsynta) samt erytema multiforme (sällsynta) vid behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.4).

Patienter som får hudutslag ska observeras noga och Voriconazole Teva ska sättas ut om hudförändringarna förvärras. Vid framförallt långtidsbehandling har fotosensitivitetsreaktioner, såsom fräknar, lentigo och aktinisk keratos, rapporterats (se avsnitt 4.4).

Skivepitelcancer i huden (inklusive kutan SCC *in situ* eller Bowens sjukdom) 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 underliggande tillstånd. Dessa inkluderar fall av ikterus och fall av hepatit och leversvikt som lett till döden (se avsnitt 4.4).

Profylax

I en öppen, jämförande, multicenterstudie som jämförde vorikonazol och itrakonazol som primärprofylax hos vuxna och tonåriga mottagare av allogent HSCT utan tidigare belagd eller trolig invasiv svampinfektion (IFI), rapporterades permanent utsättning av vorikonazol på grund av biverkningar hos 39,3 % av försökspersonerna jämfört med 39,6 % av försökspersonerna i itrakonazolarmen. Behandlingsrelaterade leverbiverkningar ledde till permanent utsättning av

studieläkemedlet för 50 försökspersoner (21,4 %) som behandlades med vorikonazol och för 18 försökspersoner (7,1 %) som behandlades med itraconazol.

Pediatrisk 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 pediatriska patienter, 2 till < 12 år gamla, i compassionate use program. Sammantaget liknade säkerhetsprofilen för vorikonazol hos barn den som sågs hos vuxna. Hos pediatriska patienter sågs en tendens till högre frekvens av förhöjda leverenzymvärden, rapporterade som biverkningar i kliniska prövningar, jämfört med vuxna (14,2 % förhöjda transaminasvärden hos barn jämfört med 5,3 % hos vuxna). Data efter marknadsintroduktionen tyder på en högre incidens för hudreaktioner (särskilt erytema) i barnpopulationen än hos vuxna. Hos de 22 patienter yngre än två år som behandlades med vorikonazol i ett "compassionate use programme" rapporterades följande biverkningar (för vilka samband med vorikonazol inte kunde uteslutas): fotosensitivitetsreaktion (1), arytm (1), pankreatit (1), förhöjda bilirubinvärden (1), förhöjda leverenzymvärden (1), hudutslag (1) och papillödem (1). Fall av pankreatit hos barn har rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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. Vid en överdos kan hemodialys bidra till att avlägsna vorikonazol 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 CYP450-medierade 14 alfa-steroldemetylas, som är ett viktigt steg i biosyntesen av ergosterol. Ackumulering av 14 alfa-steroldemetylas står i relation till efterföljande brist på ergosterol i svampens cellmembran och kan vara orsaken till vorikonazols antimykotiska aktivitet. Vorikonazol har visat sig vara mer selektivt för mykotiska CYP450-enzymmer än för olika CYP450-enzymssystem hos däggdjur.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

I 10 terapeutiska prövningar, var medianen för genomsnitts- och maximumplasmakoncentrationerna hos enskilda försökspersoner i studierna 2 425 ng/ml (interkvartil spridning 1 193 till 4 380 ng/ml) respektive 3 742 ng/ml (interkvartil spridning 2 027-6 302 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 svamppatogener, inklusive t ex *Scedosporium* eller *Fusarium*, vilka har begränsad känslighet mot existerande antimykotiska medel.

Klinisk effekt definierat som fullständigt eller partiellt 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 till 2 µg/ml.

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

Brytpunkter

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

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

Dock är aktiviteten *in vitro* för vorikonazol mot *Candida*-species inte konstant. Exempelvis för *C. glabrata* är minsta inhibitoriska koncentration (MIC) för vorikonazol hos flukonazol-resistenta isolat proportionellt högre än för flukonazol-känsliga isolat. Därför 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).

Brytpunkter för känslighetstest

Tolkningskriterier för MIC (minimal hämmande koncentration) vid känslighetstest har fastställts av den European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för vorikonazol och finns listade här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 7 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 5 i gruppen som gavs amfotericin 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 den följande 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 flukonazolresistenta non-*albicans*-arter, sågs klinisk effekt hos 3/3 *C. krusei* (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 med partiellt 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, 2 av dessa patienter uppnådde klinisk utläkning.

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

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

Vorikonazol jämfördes med itraconazol som primärprofylax i en öppen, jämförande multicenterstudie av vuxna och tonåriga mottagare av HSCT utan tidigare belagd eller trolig IFI. Framgångsrik profylax definierades som förmåga att fortsätta profylaktisk användning av studieläkemedlet i 100 dagar efter HSCT (utan avbrott > 14 dagar) och överlevnad utan belagd eller trolig IFI i 180 dagar efter HSCT. Den modifierade intent-to-treat (MITT)-gruppen omfattade 465 mottagare av allogent HSCT varav 45 % hade AML. 58 % av samtliga patienter genomgick myeloablative konditioneringsregimer. Profylax med studieläkemedlet sattes in omedelbart efter HSCT: 224 fick vorikonazol och 241 fick itraconazol. Medianlängden 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 före dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Utvecklade belagd eller trolig IFI före 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 %, likvärdighet 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 %, likvärdighet 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 med vuxna mottagare av allogent HSCT 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. Medianlängden 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 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.

Pediatrik 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 placebokontrollerad, randomiserad, engångsdos, crossover studie utfördes på friska frivilliga för att studera effekten 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 ketokonazol 800 mg var ökningen 7,0 msek. Ingen patient i någon grupp erhöll en ökning av QTc som var ≥ 60 msek från baslinjen. Ingen patient erhöll ett intervall som överskred den eventuellt kliniskt relevanta tröskeln på 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.

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 fetthinnehåll 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.

Metabolism

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 på kaukasiska och japanska friska försökspersoner har visat att långsamma metaboliserare i genomsnitt har 4 gånger högre exponering för vorikonazol (AUC_{τ}) än sina motsvarigheter homozygota snabba metaboliserare. Försökspersoner som är heterozygota snabba metaboliserare har i genomsnitt 2 gånger högre exponering för vorikonazol än sina motsvarigheter homozygota snabba metaboliserare.

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

Eliminering

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

Efter administrering av en radioaktivt märkt dos av vorikonazol återfinns cirka 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 cirka 6 timmar vid 200 mg (peroralt). På grund av den icke-linjära farmakokinetiken är den terminala halveringstiden inte användbar för att förutsäga ackumulering eller eliminering av vorikonazol.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Kön

I en studie med upprepad peroral dosering var C_{max} och AUC_t 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_t mellan friska äldre män och friska äldre kvinnor (≥ 65 år).

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

Äldre

I en studie med upprepad peroral dosering var C_{max} och AUC_t 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_t 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 personer (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Den rekommenderade dosen till barn och ungdomar är baserad på en farmakokinetisk analys av data från 112 immunsupprimerade barn i åldern 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 om 6 mg/kg intravenöst två gånger dagligen dag 1, följt av 4 mg/kg intravenöst två gånger dagligen och 300 mg orala tabletter två gånger dagligen har utvärderats i en farmakokinetisk studie på ungdomar. Större variabilitet mellan individer observerades hos barn jämfört med hos vuxna.

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

Den högre intravenösa underhållsdosen till barn jämfört med vuxna reflekterar den högre elimineringskapaciteten hos barn på grund av en större andel 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.

Exponeringen för vorikonazol hos majoriteten av ungdomarna var jämförbar med den hos vuxna som fått samma dosering. Dock har en lägre exponering för vorikonazol observerats hos vissa yngre ungdomar med låg kroppsvikt jämfört med hos 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 ungdomar i åldern 12-14 år som väger mindre än 50 kg få barndoser (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

I en studie med en peroral engångsdos (200 mg) till försökspersoner med normal njurfunktion och lätt (kreatininclearance 41-60 ml/min) till kraftig (kreatininclearance <20 ml/min) njurfunktionsnedsättning, påverkades farmakokinetiken hos vorikonazol inte signifikant av nedsatt njurfunktion. Plasmaproteinbindningen för vorikonazol var likartad hos personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Efter en peroral engångsdos (200 mg) var AUC 233 % högre hos försökspersoner med lätt till måttlig levercirros (Child-Pugh A och B) än hos försökspersoner med normal leverfunktion. Proteinbindningen för 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 en underhållsdos om 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 carcinogen potential visade inga särskilda risker för människa.

I reproduktionsstudier visades vorikonazol vara teratogen hos råtta och embryotoxisk hos kanin vid systemisk exponering jämförbar med den erhållen hos människa vid terapeutiska doser. I den pre- och postnatale utvecklingsstudien i råtta vid exponering lägre än den erhållen hos människa med terapeutiska doser, förlängde vorikonazol tiden för dräktighet och förlossningsarbete, och gav dystoki med maternal mortalitet och reducerad perinatal överlevnad av ungarna som konsekvens. Effekterna på förlossningen är troligen medierade av artspecifika mekanismer, omfattande reduktion av östradiolnivåer, och är överensstämmande med de som observerats för andra azolantimykotiska 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

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Povidon K25

Pregelatiniserad majsstärkelse

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos 5 mPa·s

Glycerol 85 %

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Al-blister i förpackningar med 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 eller 100 filmdragerade tabletter.

PVC/Al-blister i förpackningar med 2x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 98x1 eller 100x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Voriconazole Teva 50 mg: 47820

Voriconazole Teva 200 mg: 47821

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-08-29

Datum för den senaste förnyelsen: 2018-05-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-11