

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VFEND 200 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hætteglas indeholder 200 mg voriconazol.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml 10 mg voriconazol. Efter rekonstitution skal der fortyndes yderligere før administration.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 221 mg natrium.

Hvert hætteglas indeholder 3.200 mg cyclodextrin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning: hvidt frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

VFEND er et bredspektret triazol-antimykotikum, som er indiceret til følgende hos voksne samt børn over 2 år:

Behandling af invasiv aspergillose.

Behandling af candidæmi hos ikke-neutropene patienter.

Behandling af fluconazol-resistente alvorlige invasive *Candida*-infektioner (herunder *C. krusei*).

Behandling af alvorlige svampeinfektioner forårsaget af *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

VFEND bør fortrinsvis gives til immunkompromitterede patienter med fremadskridende, muligt livstruende infektioner.

Profylakse mod invasive svampeinfektioner hos højrisikopatienter, der har fået allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi, hypomagnesæmi og hypokalcæmi bør monitoreres og om nødvendigt korrigeres før voriconazolbehandling initieres og under behandlingen (se pkt. 4.4).

Det anbefales, at VFEND indgives over 1-3 timer med en maksimal hastighed på 3 mg/kg/time.

VFEND findes også som 50 mg og 200 mg filmovertrukne tabletter og som 40 mg/ml pulver til oral suspension.

Behandling

Voksne

Behandling skal initieres med den specifikke startdosis enten som intravenøs eller oral VFEND for at opnå plasmakoncentrationer tæt på *steady state* på Dag 1. På grund af den høje orale biotilgængelighed (96%; se pkt. 5.2) kan man skifte mellem intravenøs og oral administration, når det er klinisk indiceret.

Detaljeret information om dosisanbefalinger ses i følgende skema:

	Intravenøst	Oralt	
		Patienter på 40 kg og derover*	Patienter under 40 kg*
Initialdosis (i de første 24 timer)	6 mg/kg hver 12. time	400 mg hver 12. time	200 mg hver 12. time
Vedligeholdelsesdosis (efter de første 24 timer)	4 mg/kg 2 gange dagligt	200 mg 2 gange dagligt	100 mg 2 gange dagligt

* Patienter på 15 år og derover.

Behandlingsvarighed

Behandlingen bør være så kortvarig som muligt afhængigt af patientens kliniske og mykologiske respons. Langtidseksponering for voriconazol i mere end 180 dage (6 måneder) kræver nøje vurdering af benefit/risk-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosisjustering (voksne)

Hvis patienten ikke kan tåle intravenøs behandling med 4 mg/kg 2 gange dagligt, reduceres dosis til 3 mg/kg 2 gange dagligt.

Hvis patientens respons på behandlingen er utilstrækkeligt, kan vedligeholdelsesdosis øges til 300 mg 2 gange dagligt ved oral administration. Hos patienter med en legemsvægt under 40 kg kan den orale dosis øges til 150 mg 2 gange dagligt.

Hvis patienten ikke kan tåle behandling med den højere dosis, reduceres den orale dosis med 50 mg ad gangen til en vedligeholdelsesdosis på 200 mg 2 gange dagligt (eller 100 mg 2 gange dagligt hos patienter med en legemsvægt under 40 kg).

Se nedenfor for profylaktisk anvendelse.

Børn (2 til <12 år) og unge med lav legemsvægt (12-14 år <50 kg)

Til unge bør voriconazol doseres som til børn, da disse unge i højere grad metaboliserer voriconazol som børn end som voksne.

Den anbefalede dosering er følgende:

	Intravenøst	Oralt
Initialdosis (første 24 timer)	9 mg/kg hver 12. time	Anbefales ikke
Vedligeholdelsesdosis (efter de første 24 timer)	8 mg/kg 2 gange dagligt	9 mg/kg 2 gange dagligt (maksimalt 350 mg 2 gange dagligt).

NB: Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse hos 112 immunkompromitterede pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år og 26 immunkompromitterede patienter i aldersgruppen 2 til <17 år.

Det anbefales, at behandling initieres med intravenøs behandling, og at oral behandling først overvejes efter signifikant klinisk bedring. Det bør bemærkes, at en dosis på 8 mg/kg intravenøst giver en voriconazol-eksponering, der er ca. 2 gange højere end den, der ses ved 9 mg/kg oralt.

Øvrige unge (12-14 år og ≥ 50 kg; 15-17 år uanset legemsvægt)
Voriconazol doseres som til voksne.

Dosisjustering (børn (2- <12 år) og unge med lav legemsvægt (12-14 år og <50 kg))

Ved utilstrækkeligt behandlingsrespons kan dosis øges i trin på 1 mg/kg. Hvis patienten ikke tåler behandlingen, kan dosis reduceres i trin på 1 mg/kg.

Anvendelse hos pædiatriske patienter i alderen 2-<12 år med lever- eller nyreinsufficiens er ikke undersøgt (se pkt. 4.8 og 5.2).

Profylakse hos voksne og børn

Profylakse bør påbegyndes på transplantationsdagen og kan administreres i op til 100 dage. Profylakse bør være så kortvarig som muligt afhængigt af risikoen for udvikling af invasiv svampeinfektion (IFI) som defineret ved neutropeni eller immunsuppression. Behandling må kun fortsættes i op til 180 dage efter transplantationen i tilfælde af vedvarende immunsuppression eller *graft-versus-host* sygdom (GvHD) (se pkt. 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosering til profylakse er den samme som til behandling i de respektive aldersgrupper. Se doseringsskemaerne ovenfor.

Profylaksevarighed

Voriconazols sikkerhed og virkning ved anvendelse i mere end 180 dage er ikke undersøgt tilstrækkeligt i kliniske forsøg.

Profylaktisk anvendelse af voriconazol i mere end 180 dage (6 måneder) kræver nøje vurdering af benefit/risk-forholdet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Følgende instruktioner angår både behandling og profylakse

Dosisjustering

Dosisjusteringer anbefales ikke ved profylaktisk brug i tilfælde af manglende virkning eller behandlingsrelaterede bivirkninger. I tilfælde af behandlingsrelaterede bivirkninger skal seponering af voriconazol og anvendelse af alternative antimykotika overvejes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Dosisjusteringer i tilfælde af samtidig administration

Rifabutin eller phenytoin kan administreres sammen med voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 5 mg/kg intravenøst 2 gange dagligt, se pkt. 4.4 og 4.5.

Efavirenz kan administreres sammen med voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og efavirenz-dosis reduceres med 50%, dvs. til 300 mg 1 gang dagligt. Når behandlingen med voriconazol stoppes, skal den initiale efavirenz-dosis genoptages (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kan hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 50 ml/min) ses akkumulering af hjælpestoffet SBECD i intravenøst VFEND. Disse patienter bør have voriconazol oralt, medmindre fordelene ved administration af intravenøst voriconazol opvejer den potentielle risiko. Serumkreatininniveauer bør nøje følges hos disse patienter, og såfremt der opstår stigninger, bør det overvejes at skifte til oral behandling med voriconazol (se pkt. 5.2).

Voriconazol hæmodialyseres med en clearance på 121 ml/min. En hæmodialysesession på 4 timer fjerner ikke en tilstrækkelig mængde voriconazol til at berettige en dosisjustering.

Hjælpestoffet SBECD i intravenøst VFEND hæmodialyseres med en clearance på 55 ml/min.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med mild til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B), der får voriconazol, anbefales standard initialdosis, mens vedligeholdelsesdosis halveres (se pkt. 5.2).

Voriconazol er ikke undersøgt hos patienter med svær kronisk levercirrose (Child-Pugh klasse C).

Der findes begrænsede data om sikkerheden af VFEND til patienter med unormale leverfunktionsværdier (aspartat-aminotransferase (ASAT), alanin-aminotransferase (ALAT), alkalisk fosfatase (AP) eller total-bilirubin > 5 gange den øvre normalgrænse).

Voriconazol har været forbundet med forhøjede levertal og kliniske tegn på leverskade, såsom gulsot og må kun anvendes til patienter med svær leverinsufficiens, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko. Patienter med svær leverinsufficiens skal omhyggeligt monitoreres for lægemiddeltoksicitet (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

VFENDs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

VFEND kræver rekonstituering og fortynding (se pkt. 6.6) før administration som intravenøs infusion. Ikke til bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af CYP3A4-substraterne terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin eller ivabradin, da øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler kan medføre QTc-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes* (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og perikon, da disse lægemidler sandsynligvis reducerer plasmakoncentrationer af voriconazol signifikant (se pkt. 4.5).

Administration af standarddoser af voriconazol sammen med efavirenz-doser på 400 mg 1 gang daglig eller derover er kontraindiceret, da efavirenz ved disse doser reducerer plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant hos raske forsøgspersoner. Voriconazol øger også plasmakoncentrationen af efavirenz signifikant (se pkt. 4.5, for lavere doser se pkt. 4.4).

Samtidig administration af højdosis ritonavir (400 mg og derover 2 gange dagligt), da ritonavir ved denne dosis reducerer plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.5, for lavere doser se pkt. 4.4).

Samtidig administration af sekalealkaloider (ergotamin, dihydroergotamin), som er CYP3A4-substrater, da øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler kan medføre ergotisme (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af sirolimus, da voriconazol sandsynligvis vil øge plasmakoncentrationer af sirolimus signifikant (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af voriconazol og naloxegol, et CYP3A4-substrat, eftersom øgede plasmakoncentrationer af naloxegol kan medføre opioidabstinenser (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af voriconazol og tolvaptan, eftersom stærke CYP3A4-hæmmere, som f.eks. voriconazol, øger plasmakoncentrationen af tolvaptan signifikant (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af voriconazol og lurasidon, eftersom signifikante stigninger i eksponeringen for lurasidon potentielt kan medføre alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af venetoclax ved initiering og under dosistitreringsfasen med ventoclax, da voriconazol sandsynligvis vil øge plasmakoncentrationen af venetoclax signifikant og øge risikoen for tumorlysesyndrom (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Forsigtighed tilrådes, når VFEND gives til patienter, der er overfølsomme over for andre azoler (se også pkt. 4.8).

Varighed af behandlingen

Behandling med den intravenøse formulering bør ikke vare længere end 6 måneder (se pkt. 5.3).

Kardiovaskulære forsigtighedsregler

Voriconazol har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Hos patienter med risikofaktorer, som f.eks. kardiotoxisk kemoterapi i anamnesen, kardiomyopati, hypokaliæmi og samtidig administration af lægemidler, der kan have været medvirkende årsag, er der set sjældne tilfælde af *torsades de pointes*, hvis de er i behandling med voriconazol. Voriconazol bør indgives med forsigtighed hos patienter med potentiel proarytmiske tilstande, såsom:

- Kongenital eller erhvervet QTc-forlængelse.
 - Kardiomyopati, især hvis hjerteinsufficiens er tilstede.
 - Sinusbradykardi.
 - Eksisterende symptomatiske arytmier.
 - Samtidig administration af lægemiddel, der er kendt for at forlænge QTc-intervallet.
- Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi, hypomagnesæmi og hypokalcæmi bør monitoreres og om nødvendigt korrigeres, før voriconazolbehandling initieres og under behandlingen (se pkt. 4.2). Der er udført et klinisk studie hos raske frivillige forsøgspersoner, hvor effekten af voriconazolbehandling med enkelt doser op til 4 gange den sædvanlige daglige dosis blev undersøgt på QTc-intervallet. Ingen forsøgspersoner oplevede, at intervallet oversteg den potentielle kliniske relevante grænse på 500 msek. (se pkt. 5.1).

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner, overvejende rødmen ("flushing") og kvalme, er set efter indgift af intravenøs voriconazol. Afhængigt af sværhedsgraden af symptomerne, bør det overvejes at standse behandlingen (se pkt. 4.8).

Levertoksicitet

Der har i kliniske studier været tilfælde af alvorlige hepatiske reaktioner under behandling med voriconazol (herunder klinisk hepatitis, cholestasis og fulminant leversvigt, som førte til dødsfald). Hepatiske reaktioner opstod primært hos patienter med andre alvorlige tilgrundliggende sygdomme (først og fremmest malign hæmatologisk sygdom). Forbigående hepatiske reaktioner, herunder hepatitis og gulsot, er set blandt patienter uden andre erkendte risikofaktorer. Leverinsufficiens har som regel været reversibel ved seponering af behandling (se pkt. 4.8).

Monitorering af leverfunktionen

Patienter, der behandles med VFEND, skal monitoreres nøje for levertoksicitet. Den kliniske overvågning bør omfatte laboratorie vurdering af leverfunktionen (specifikt ASAT og ALAT) ved initiering af VFEND-behandling og mindst én gang om ugen i den første behandlingsmåned. Behandlingsvarigheden bør være så kortvarig som muligt, men hvis behandlingen fortsættes på

grundlag af en risk-benefit-vurdering (se pkt. 4.2), kan monitoreringsfrekvensen reduceres til én gang om måneden, hvis der ikke er ændringer i leverfunktionsværdierne.

Hvis leverfunktionsværdierne forhøjes mærkbart, bør VFEND seponeres, medmindre fortsat anvendelse kan forsvares på grundlag af en medicinsk vurdering af risk-benefit-forholdet for patienten.

Leverfunktionen bør monitoreres hos både børn og voksne.

Alvorlige dermatologiske bivirkninger

- Fototoksicitet
Derudover har VFEND været forbundet med fototoksicitet, herunder reaktioner som efelider, lentigo, aktinisk keratose og pseudoporfyri. Der er en mulig øget risiko for hudreaktioner/toksicitet ved samtidig brug af fotosensibiliserende lægemidler (f.eks. methotrexat, etc.). Det anbefales, at alle patienter, herunder også børn, undgår udsættelse for sollys under VFEND-behandling. Beskyttelse i form af tøj og solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF) bør anvendes.
- Planocellulært karcinom i huden (SCC)
Planocellulært karcinom i huden (herunder kutant SCC in situ eller morbus Bowen) er rapporteret hos patienter, hvoraf nogle tidligere har rapporteret fototoksiske reaktioner. Hvis der opstår fototoksiske reaktioner, bør der søges multidisciplinær rådgivning, og patienten bør henvises til dermatolog. Seponering af VFEND og anvendelse af alternative antimykotika bør overvejes. Hvis behandling med VFEND fortsættes på trods af forekomsten af fototoksicitetsrelaterede læsioner, bør der udføres systematisk og regelmæssig dermatologisk evaluering med henblik på tidlig påvisning og behandling af præmaligne læsioner. VFEND bør seponeres, hvis der påvises præmaligne hudlæsioner eller planocellulært karcinom (se afsnittet ”Langtidsbehandling” nedenfor).
- Svære kutane bivirkninger
Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, ved brug af voriconazol. Hvis patienter udvikler udslæt, bør de monitoreres nøje, og VFEND afbrydes, hvis læsionen progredierer.

Bivirkninger i binyrerne

Reversible tilfælde af binyreinsufficiens er rapporteret hos patienter, der får azoler, herunder voriconazol. Binyreinsufficiens er rapporteret hos patienter, der fik azoler med eller uden samtidige kortikosteroider. Hos patienter, der får azoler uden kortikosteroider, er binyreinsufficiens relateret til azolers direkte hæmning af steroidgenesen. Hos patienter, der tager kortikosteroider, kan voriconazol-forbundet CYP3A4-hæmning af kortikosteroidmetabolismen medføre for høje kortikosteroidniveauer og binyresuppression (se pkt. 4.5). Der er også rapporteret om Cushings syndrom med og uden efterfølgende binyreinsufficiens hos patienter, der fik voriconazol samtidigt med kortikosteroider.

Patienter, der er i langtidsbehandling med voriconazol og kortikosteroider (inklusive inhalerede kortikosteroider, f.eks. budesonid og intranasale kortikosteroider), skal omhyggeligt monitoreres for binyrebarkdysfunktion, både under behandling og når voriconazol seponeres (se pkt. 4.5). Patienterne bør instrueres i, at de skal søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de udvikler tegn og symptomer på Cushings syndrom eller binyreinsufficiens.

Langtidsbehandling

Langtidseksponering (behandling eller profylakse) i mere end 180 dage (6 måneder) kræver nøje vurdering af benefit/risk-forholdet, og lægen bør derfor overveje at begrænse eksponeringen for VFEND (se pkt. 4.2 og 5.1).

Planocellulært karcinom i huden (SCC) (herunder kutant SCC in situ eller morbus Bowen) er blevet rapporteret i forbindelse med langtidsbehandling med VFEND (se pkt. 4.8).

Non-infektøs periostitis med forhøjede fluorid- og alkalisk fosfataseniveauer er set hos transplanterede patienter. Hvis en patient oplever knoglesmerter, og radiologiske undersøgelser peger på periostitis, bør der søges multidisciplinær rådgivning og seponering af VFEND bør overvejes (se pkt. 4.8).

Synsrelaterede bivirkninger

Der er rapporteret om langvarige synsrelaterede bivirkninger, herunder sløret syn, betændelse i synsnerven og papilødem (se pkt. 4.8).

Nyrerelaterede bivirkninger

Der er observeret akut nyresvigt hos svært syge patienter i behandling med VFEND. Patienter, der behandles med voriconazol, vil ofte samtidig være i behandling med nefrotoksisk medicin og have samtidige tilstande, der kan medføre nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.8).

Monitorering af nyrefunktionen

Patienter bør monitoreres med henblik på udvikling af abnorm nyrefunktion. Dette bør omfatte laboratorievurderinger, især serumkreatinin.

Monitorering af pancreasfunktionen

Patienter, især børn, med risikofaktorer for akut pancreatitis (f.eks. nylig kemoterapi, hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)) bør monitoreres tæt under VFEND-behandling. Kontrol af serumamylase eller -lipase bør overvejes under disse forhold.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke fastlagt (se pkt. 4.8 og 5.1). Voriconazol er indiceret til pædiatriske patienter på 2 år eller ældre. Hos den pædiatriske population ses en højere hyppighed af leverenzymstigninger (se pkt. 4.8). Leverfunktionen bør monitoreres hos både børn og voksne. Hos pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år, med malabsorption og meget lav legemsvægt, for deres alder, kan oral biotilgængelighed være begrænset. I dette tilfælde anbefales intravenøs administration af voriconazol.

Alvorlige dermatologiske bivirkninger (herunder CSS)

Hyppigheden af fototoksiske reaktioner er højere hos den pædiatriske population. Da der er rapporteret en udvikling i retning af planocellulært karcinom (SCC), kan strenge beskyttelsesforanstaltninger mod lys være påkrævet for denne patientpopulation. Børn, der oplever fotoældningsskader som lentigines eller efelider, anbefales at undgå solen, ligesom dermatologisk opfølgning anbefales, også efter behandlingen er seponeret.

Profylakse

I tilfælde af behandlingsrelaterede bivirkninger (hepatotoksicitet, alvorlige hudreaktioner, herunder fototoksicitet og planocellulært karcinom, alvorlige eller langvarige synsforstyrrelser og periostitis) skal seponering af voriconazol og anvendelse af alternative antimykotika overvejes.

Phenytoin (CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor)

Omhyggelig monitorering af phenytoinniveauer anbefales ved samtidig administratin af voriconazol. Samtidig behandling med voriconazol og phenytoin bør undgås, medmindre fordelene opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

Efavirenz (CYP450-induktor; CYP3A4-hæmmer og -substrat)

Når voriconazol anvendes samtidigt med efavirenz, bør dosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og efavirenz-dosis bør nedsættes til 300 mg hvert 24. time (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Glasdegib (CYP3A4-substrat)

Samtidig administration af voriconazol forventes at medføre en øget plasmakonzentration af glasdegib og en forhøjet risiko for QTc-forlængelse (se pkt. 4.5). Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes hyppig EKG-monitorering.

Tyrosinkinasehæmmere (CYP3A4-substrat)

Samtidig administration af voriconazol og tyrosinkinasehæmmere, der metaboliseres af CYP3A4, forventes at medføre en øget plasmakonzentration af tyrosinkinasehæmmer og en forhøjet risiko for bivirkninger. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes dosisreduktion af tyrosinkinasehæmmeren samt tæt klinisk monitorering (se pkt 4.5).

Rifabutin (potent CYP450-induktor)

Omhyggelig monitorering af fuldt blodbillede og bivirkninger til rifabutin (f.eks. regnbuehindebetændelse) anbefales, når rifabutin administreres samtidigt med voriconazol. Samtidig behandling med voriconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelene opvejer risikoen (se pkt. 4.5).

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

Samtidig administration af voriconazol og lavdosis ritonavir (100 mg 2 gange dagligt) bør undgås, medmindre en vurdering af benefit/risk forholdet for patienten retfærdiggør brugen af voriconazol (se pkt. 4.3 og 4.5).

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

Samtidig administration af voriconazol og everolimus anbefales ikke, fordi voriconazol antages at øge koncentrationen af everolimus signifikant. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give doseringsanbefalinger i denne situation (se punkt 4.5).

Methadon (CYP3A4-substrat)

Hyppig monitorering af bivirkninger og toksicitet i forbindelse med methadon, herunder QTc-forlængelse, anbefales ved samtidig administration af voriconazol, da methadonniveauer stiger efter samtidig administration af voriconazol. Dosisreduktion af methadon kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Korttidsvirkende opiat (CYP3A4-substrat)

Dosisreduktion af alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiat, der har samme struktur som alfentanil, og som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. sufentanil) bør overvejes ved samtidig administration af voriconazol (se pkt. 4.5). Når alfentanil administreres samtidig med voriconazol forlænges alfentanils halveringstid 4 gange, og i et uafhængigt, publiceret studie, resulterede samtidig behandling med voriconazol og fentanyl i en forhøjelse af gennemsnitligt AUC 0-∞ for fentanyl. Hyppigere monitorering for opiat-relaterede bivirkninger (herunder længere monitorering af respirationen) kan derfor være nødvendig.

Langtidsvirkende opiat (CYP3A4-substrat)

Dosisreduktion af oxycodon og andre langtidsvirkende opiat, som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. hydrocodon) bør overvejes ved samtidig administration af voriconazol. Hyppig monitorering for opiat-relaterede bivirkninger kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Fluconazol (CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmer)

Samtidig administration af oral voriconazol og oral fluconazol hos frivillige, raske forsøgspersoner resulterede i en signifikant stigning i C_{max} og AUC_{τ} for voriconazol. Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, der vil eliminere denne virkning, er ikke fastlagt. Monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger anbefales, hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol (se pkt. 4.5).

Hjælpemidler

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 221 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 11% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Cyclodextriner

Pulver til infusionsvæske, opløsning, indeholder cyclodextriner (3.200 mg cyclodextriner i hvert hætteglas, svarende til 160 mg/ml, når det er rekonstitueret i 20 ml; se pkt. 2 og 6.1), som kan påvirke egenskaberne (f.eks. toksicitet) af det aktive stof og andre lægemidler. Sikkerhedsaspekter af cyclodextriner er blevet overvejet under lægemidlets udvikling og under sikkerhedsvurderingen af lægemidlet.

Da cyclodextriner udskilles via nyrerne, kan der forekomme akkumulation af cyclodextrin hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Voriconazol metaboliseres af og hæmmer aktiviteten af cytochrom P450-isoenzymene CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4. Hæmmere eller induktorer af disse isoenzymer kan give henholdsvis en stigning eller et fald i voriconazol-plasmakoncentrationerne og der er potentiale for, at voriconazol øger plasmaniveauerne for stoffer, der metaboliseres af disse CYP450-isoenzymen, især for stoffer, der metaboliseres af CYP3A4, da voriconazol er en kraftig CYP3A4-hæmmer, selv om stigningen i AUC er substratafhængig (se tabel nedenfor).

Medmindre andet er specificeret, er lægemiddelinteraktionsstudierne udført hos raske voksne mandlige forsøgspersoner ved anvendelse af oral voriconazol på 200 mg 2 gange dagligt indtil *steady state*. Disse resultater er relevante for andre populationer og administrationsveje.

Voriconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidig tager medicin, som er kendt for at forlænge QTc-intervallet. Hvis der også er en mulighed for, at voriconazol øger plasmaniveauerne af substanser, der metaboliseres af CYP3A4-isoenzymen (visse antihistaminer, quinidin, cisaprid, pimozid og ivabradin), er samtidig administration kontraindiceret (se neden for og pkt. 4.3).

Interaktionsskema

Interaktionerne mellem voriconazol og andre lægemidler er anført i følgende skema (1 gang daglig som "QD", 2 gange daglig som "BID", 3 gange daglig som "TID" og ikke fastlagt som "ND"). Pilens retning for hver farmakokinetisk parameter er baseret på 90% konfidensinterval af det geometriske gennemsnitlige ratio, indenfor ($\leftrightarrow$), under ($\downarrow$) eller over ($\uparrow$) grænserne 80-125%. En asterisk (*) indikerer en to-vejs interaktion. AUC_t, AUC_τ og AUC_{0-∞} angiver de respektive arealer under plasmakoncentrationstidskurven inden for et dosisinterval, til den sidst kvantificerbare måling samt fra tiden 0 til uendelig.

Interaktionerne i skemaet er listet i følgende orden: kontraindikationer, interaktioner der kræver justering af dosis og omhyggelig klinisk og/eller biologisk monitorering og sluttelig interaktioner, der ikke har farmakologisk relevans, men kan være af klinisk interesse.

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin, terfenadin og ivabradin [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt kan forøgede plasmakoncen- trationer af disse lægemidler føre til QTc-forlængelse og i sjældne tilfælde <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Carbamazepin og langtids- virkende benzodiazepiner (herunder, men ikke begrænset til: phenobarbital, mephobarbital) [potente CYP450-induktorer]	Selvom det ikke er undersøgt er det sandsynligt, at carbamaze- pin og langtidsvirkende benzo- diazepiner kan nedsætte plasmakoncentrationer af voriconazol signifikant.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Efavirenz (en non-nukleosid reverse transcriptase-hæmmer) [CYP450-induktor; CYP3A4- hæmmer og -substrat]		
Efavirenz 400 mg QD, administreret sammen med voriconazol 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Voriconazol C_{max} ↓ 61% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 77%	Standarddoser af voriconazol sammen med efavirenz-doser på 400 mg QD eller derover) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Efavirenz 300 mg QD, administreret sammen med voriconazol 400 mg BID*	Sammenlignet med efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7%	Voriconazol kan administreres sammen med efavirenz, hvis voriconazol vedligeholdelsesdosis øges til 400 mg BID og efavirenz dosis reduceres til 300 mg QD. Når voriconazolbehandling standses bør initialdosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.2 og 4.4).
Sekalealkaloider (herunder, men ikke begrænset til: ergotamin og dihydroergotamin) [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af sekalergot alkaloider og med- fører ergotisme.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Lurasidon [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at vorico- nazol øger plasmakoncentra- tionen af lurasidon signifikant.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Naloxegol [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at vorico- nazol øger plasmakoncen- trationen af naloxegol signi- fikant.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Rifabutin [potent CYP450-induktor] 300 mg QD 300 mg QD (administreret sammen med voriconazol 350 mg BID)* 300 mg QD (administreret sammen med voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUC_τ ↓ 78% Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUC_τ ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_τ ↑ 331% Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUC_τ ↑ 87%	Samtidig administration af voriconazol og rifabutin skal undgås, medmindre fordelene ved behandling opvejer risikoen. Vedligeholdelsesdosis af voriconazol kan øges til 5 mg/kg i.v. BID eller fra 200 mg til 350 mg oralt BID (100 mg til 200 mg oralt BID hos patienter der vejer mindre end 40 kg) (se pkt. 4.2). Omhyggelig monitorering af alle blodværdier og bivirkninger over for rifabutin (f.eks. regnbuehindebetændelse) anbefales, når rifabutin administreres sammen med voriconazol.
Rifampicin (600 mg QD) [potent CYP450-induktor]	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUC_τ ↓ 96%	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Ritonavir (proteasehæmmer) [potent CYP450-induktor; CYP3A4-hæmmer og - substrat] Høj-dosis (400 mg BID) Lav-dosis (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} og AUC_τ ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC_τ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_τ ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC_τ ↓ 39%	Samtidig administration af voriconazol og høj-dosis ritonavir (400 mg og derefter BID) er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig administration af voriconazol og lav-dosis ritonavir (100 mg BID) bør undgås, medmindre en evaluering af fordele og ulemper for patienten retfærdiggør anvendelse af voriconazol.
Perikon [CYP450-induktor; P-gp- induktor] 300 mg TID (administreret sammen med voriconazol 400 mg enkeltdosis)	I et uafhængigt, publiceret studie, Voriconazol AUC_{0-∞} ↓ 59%	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Tolvaptan [CYP3A-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakonzentrationen af tolvaptan signifikant.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Venetoclax [CYP3A-substrat]	Selv om det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af venetoclax signifikant.	Samtidig administration af voriconazol er kontraindiceret ved initiering og under dosistitreringsfasen med venetoclax (se pkt. 4.3). Dosisreduktion af venetoclax er påkrævet som angivet i produktinformationen for venetoclax ved stabil, daglig dosering. Nøje monitorering for tegn på toksicitet anbefales.
Fluconazol (200 mg QD) [CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmer]	Voriconazol C _{max} ↑ 57% Voriconazol AUC _τ ↑ 79% Fluconazol C _{max} ND Fluconazol AUC _τ ND	Den reducerede dosis og/eller frekvens af voriconazol og fluconazol, der ville eliminere denne virkning, er ikke fastlagt. Hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol anbefales det, at der monitoreres for voriconazol-relaterede bivirkninger.
Phenytoin [CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor] 300 mg QD 300 mg QD (administreret sammen med voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C _{max} ↓ 49% Voriconazol AUC _τ ↓ 69% Phenytoin C _{max} ↑ 67% Phenytoin AUC _τ ↑ 81% Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↑ 34% Voriconazol AUC _τ ↑ 39%	Samtidig administration af voriconazol og phenytoin bør undgås, medmindre fordelene opvejer ulemperne. Det anbefales, at plasmakoncentrationer af phenytoin monitoreres omhyggeligt. Phenytoin kan gives samtidigt med voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 5 mg/kg i.v. BID eller fra 200 mg til 400 mg oralt BID, (100 mg til 200 mg oralt BID hos patienter, der vejer mindre end 40 kg) (se pkt. 4.2).
Letermovir [CYP2C9- og CYP2C19-induktor]	Voriconazol C _{max} ↓ 39% Voriconazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C ₁₂ ↓ 51%	Hvis samtidig administration af voriconazol og letermovir ikke kan undgås, skal der monitoreres for tab af effekt af voriconazol.
Flucloxacillin [CYP450-induktor]	Der er rapporteret om signifikant lavere plasmakoncentrationer af voriconazol.	Hvis samtidig administration af voriconazol og flucloxacillin ikke kan undgås, skal der kontrolleres for potentielt nedsat virkning af voriconazol (f.eks. ved terapistyring). Det kan være nødvendigt at øge dosis af voriconazol.
Glasdegib [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af glasdegib og dermed risikoen for QTc-forlængelse.	Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes hyppig EKG-monitorering (se pkt 4.4).

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Tyrosinkinasehæmmere (herunder, men ikke begrænset til: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt, kan voriconazol øge plasma- koncentrationerne af tyrosin- kinasehæmmere, der metabo- liseres af CYP3A4.	Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes dosisreduktion af tyrosinkinasehæmmeren samt tæt klinisk monitorering (se pkt 4.4).
Antikoagulantia Warfarin (30 mg enkelt-dosis, administeret sammen med 300 mg BID voriconazol) [CYP2C9-substrat] Andre orale coumariner (herunder, men ikke begrænset til: phenprocoumon, acenocoumarol) [CYP2C-9 og CYP3A4- substrater]	Protrombintid blev maksimalt øget ca. 2 gange. Selvom det ikke er undersøgt, er der mulighed for at vorico- nazol kan øge plasmakoncen- trationerne af coumariner, der kan medføre forlænget protrombintid.	Tæt monitorering af protrombintid eller andre passende antikoagu- lations-test anbefales, og dosis af antikoagulantia bør tilsvarende justeres.
Ivacaftor [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af ivacaftor med risiko for flere bivirkninger.	Det anbefales at reducere dosis af ivacaftor.
Benzodiazepiner [CYP3A4-substrater] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. enkeltdosis) Midazolam (7,5 mg oral enkeltdosis) Andre benzodiazepiner (herunder, men ikke begrænset til: triazolam, alprazolam)	I et uafhængigt, publiceret studie, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 gange I et uafhængigt, publiceret studie, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 gange Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 gange Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at vorico- nazol kan øge plasmakoncen- trationerne af andre benzodia- zepiner, der metaboliseres af CYP3A4, og kan forlænge den sedative virkning.	Dosisreduktion af benzodiazepiner bør overvejes.

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Immunosupprimerende midler [CYP3A4-substrater]		
Sirolimus (2 mg enkeltdosis)	I et uafhængigt, publiceret studie, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 gange Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 gange	Samtidig administration af voriconazol og sirolimus er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Everolimus [også P-gp-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakonzentrationen af everolimus signifikant.	Samtidig administration af voriconazol og everolimus frarådes, eftersom voriconazol forventes at øge koncentrationen af everolimus signifikant (se pkt. 4.4).
Ciclosporin (hos stabile nyretransplanterede patienter, der er i kronisk ciclosporin-behandling)	Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUC_{τ} ↑ 70%	Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får ciclosporin, anbefales det, at ciclosporin-dosis halveres og at ciclosporin-konzentrationerne monitoreres nøje. Forhøjede ciclosporin-konzentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet.
Tacrolimus (0,1 mg/kg enkeltdosis)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	<u>Når voriconazol seponeres skal ciclosporin-konzentrationerne monitoreres nøje og dosis skal om nødvendigt justeres.</u> Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får tacrolimus anbefales det, at tacrolimus-dosis reduceres til en tredjedel af den oprindelige dosis, og at tacrolimus-konzentrationerne monitoreres nøje. Forhøjede tacrolimus-konzentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet. <u>Når voriconazol seponeres skal tacrolimus-konzentrationerne monitoreres nøje og dosis skal om nødvendigt justeres.</u>
Langtidsvirkende opiatier [CYP3A4-substrater]		
Oxycodon (10 mg enkeltdosis)	I et uafhængigt, publiceret studie, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7 gange Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 gange	Dosisreduktion af oxycodon og andre langtidsvirkende opiatier, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. hydrocodon) bør overvejes. Hyppig monitorering for opioidrelaterede bivirkninger kan være nødvendig.
Methadon (32-100 mg QD) [CYP3A4-substrat]	R-methadon (aktiv) C_{max} ↑ 31% R-methadone (aktiv) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_{τ} ↑ 103%	Hyppig monitorering for methadonrelaterede bivirkninger og toksicitet, herunder QTc-forlængelse, anbefales. Dosis-reduktion af methadon kan være nødvendig.

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs) [CYP2C9-substrater]		
Ibuprofen (400 mg enkeltdosis)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%	Hyppig monitorering for NSAID-relaterede bivirkninger og toksicitet anbefales. Dosis-reduktion af NSAID kan blive nødvendig.
Diclofenac (50 mg enkeltdosis)	Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19-hæmmer; CYP2C19- og CYP3A4-substrat]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 41% Andre protonpumpehæmmere, som er CYP2C19-substrater kan også blive hæmmet af voriconazol og kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.	Dosisjustering af voriconazol anbefales ikke. Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får omeprazoldoser på 40 mg eller derover anbefales det, at omeprazoldosis halveres.
Orale kontraceptiva* [CYP3A4-substrat; CYP2C19-hæmmer] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 46%	Monitorering af bivirkninger relateret til orale kontraceptiva udover voriconazol-relaterede bivirkninger anbefales.
Korttidsvirkende opiatier [CYP3A4-substrater]		Det bør overvejes, at reducere dosis af alfentanil, fentanyl samt andre korttidsvirkende opiatier, hvis struktur ligner alfentanil og metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. sufentanil). Udvidet og hyppig monitorering for vejrtrækningsdepression og andre opioid-relaterede bivirkninger anbefales.
Alfentanil (20 µg/kg enkelt-dosis, administreret sammen med naloxon)	I et uafhængigt, publiceret studie, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 gange	
Fentanyl (5 µg/kg enkeltdosis)	I et uafhængigt, publiceret studie, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 gange	
Statiner (f.eks. lovastatin) [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationer af statiner, der metaboliseres af CYP3A4 og føre til rabdomyolyse.	Hvis samtidig administration af voriconazol og statiner, der metaboliseres af CYP3A4, ikke kan undgås, bør det overvejes at reducere statin-dosis.
Sulfonylurinstoffer (herunder, men ikke begrænset til: tolbutamid, glipizid, glyburid) [CYP2C9-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationerne af sulfonylurinstoffer og forårsage hypoglykæmi.	Omhyggelig monitorering af blodglucose anbefales. Dosis-reduktion af sulfonylurinstoffer bør overvejes.

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Vinkaalkaloider (herunder, men ikke begrænset til: vincristin og vinblastin) [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakonzentrationerne af vinkaalkaloider og forårsage neurotoksicitet.	Dosisreduktion af vinkaalkaloider bør overvejes.
Andre hiv-proteasehæmmere (herunder, men ikke begrænset til: saquinavir, amprenavir og nelfinavir)* [CYP3A4-substrater og -hæmmere]	Ikke undersøgt klinisk. Studier <i>in vitro</i> viser, at voriconazol kan hæmme metaboliseringen af hiv-proteasehæmmere og metaboliseringen af voriconazol kan også blive hæmmet af hiv-proteasehæmmere.	Omhyggelig monitorering for tilfælde af toksicitet og/eller mangel på effekt og dosisjustering kan blive nødvendig.
Andre non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere (NNRTI) (herunder, men ikke begrænset til: delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-substrater, -hæmmere eller CYP450-induktorer]	Ikke undersøgt klinisk. Studier <i>in vitro</i> viser, at metaboliseringen af voriconazol kan blive hæmmet af NNRTI, og voriconazol kan hæmme metaboliseringen af NNRTI. Resultaterne fra efavirenz' virkning på voriconazol tyder på, at metaboliseringen af voriconazol kan blive induceret af NNRTI.	Omhyggelig monitorering for mulige tilfælde af toksicitet og/eller mangel på effekt, og dosisjustering kan blive nødvendig.
Tretinoin [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, kan voriconazol øge koncentrationerne af tretinoin og dermed risikoen for bivirkninger (pseudotumor cerebri, hypercalcæmi).	Det anbefales at justere dosis af tretinoin under behandling med voriconazol og efter seponeringen.
Cimetidin (400 mg BID) [non-specifik CYP450-hæmmer og øger gastrisk pH]	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 23%	Ingen dosisjustering
Digoxin (0,25 mg QD) [P-gp-substrat]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Ingen dosisjustering
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-hæmmer og -substrat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Ingen dosisjustering
Macrolidantibiotika Erythromycin (1 g BID) [CYP3A4-hæmmer] Azithromycin (500 mg QD)	 Voriconazol C_{max} and AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} and AUC_{τ} ↔ Voriconazols virkning på både erythromycin og azithromycin er ukendt.	Ingen dosisjustering

Lægemiddel [Interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Mycophenolsyre (1 g enkelt dosis) [UDP-glucuronyl- transferasesubstrat]	Mycophenolsyre $C_{\max} \leftrightarrow$ Mycophenolsyre $AUC_t \leftrightarrow$	Ingen dosisjustering
Kortikosteroider Prednisolon (60 mg enkelt dosis) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon $C_{\max} \uparrow 11\%$ Prednisolon $AUC_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Ingen dosisjustering Patienter, der er i langtidsbehandling med voriconazol og kortikosteroider (inklusive inhalerede kortikosteroider, f.eks. budesonid og intranasale kortikosteroider), skal omhyggeligt moniteres for binyrebark- dysfunktion, både under behandling- en, og når voriconazol seponeres (se pkt. 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) [øger gastrisk pH]	Voriconazol $C_{\max}$ and $AUC_t \leftrightarrow$	Ingen dosisjustering

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af VFEND til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

VFEND må ikke anvendes under graviditet, medmindre den forventede fordel for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør altid anvende effektiv antikonception under behandlingen.

Amning

Udskillelsen af voriconazol i modermælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved initiering af behandling med VFEND.

Fertilitet

Dyreforsøg viste ikke nedsat fertilitet hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3)

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

VFEND påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det kan forårsage forbigående og reversible ændringer af synet, herunder sløret, ændret/forøget visuel perception og/eller fotofobi. Patienter skal undgå mulige farlige handlinger, såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, mens de har disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

Sikkerhedsprofilen for voriconazol hos voksne er baseret på en integreret sikkerhedsdatabase med data fra mere end 2.000 personer (herunder 1.603 voksne patienter i terapeutiske studier) og yderligere 270 voksne i profylaksestudier. Database repræsenterer en heterogen population indeholdende patienter med maligne hæmatologiske sygdomme, hiv-inficerede patienter med øsofageal candidiasis og refraktære svampeinfektioner, non-neutropene patienter med candidæmi eller aspergillosis og raske forsøgspersoner.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var synsnedsettelse, pyreksi, udslæt, opkastning, kvalme, diarré, hovedpine, perifere ødemer, abnorme leverfunktionstests, åndedrætsbesvær og abdominal-smerter.

Bivirkningernes sværhedsgrad var generelt mild til moderat. Der sås ikke klinisk signifikante forskelle, når sikkerhedsdata blev analyseret i relation til alder, race eller køn.

Bivirkningsskema

Da størstedelen af studierne var ublindede, er alle kausale bivirkninger, hvor der er en mulig årsagssammenhæng, og deres hyppighedskategorier hos 1.873 voksne fra sammenlagte terapeutiske studier (1.603) og profylaksestudier (270) anført efter systemorganklasse i skemaet nedenfor.

Bivirkningsfrekvenser er angivet som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Bivirkninger rapporteret hos personer, der fik voriconazol

Systemorgan- klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånd- enværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme		sinusitis	pseudomembranøs colitis		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)		planocellulært karcinom (herunder kutant SCC in situ eller morbus Bowen)*, **			
Blod og lymfesystem		agranulocytose ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anæmi	knoglemarvssvigt, lymfadenopati, eosinofili	dissemineret intravaskulær koagulation	
Immunsy- stemet			overfølsomheds- reaktioner	anafylaktoid reaktion	

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til <1/1.000	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånd- enværende data)
Det endokrine system			binyrebark- insufficiens, hypothyreose	hypertyreose	
Metabolisme og ernæring	perifert ødem	hypoglykæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi			
Psykiske forstyrrelser		depression, hallucinationer, angst, søvnløshed, agitation, konfusion			
Nervesystemet	hovedpine	kramper, synkope, tremor, hypertoni ³ , paræstesi, søvnighed, svimmelhed	hjerneødem, encefalopati ⁴ , ekstrapyramidal lidelse ⁵ , perifer neuropati, ataksi, hypæstesi, dysgeusi	hepatisk encefalopati, Guillain-Barrés syndrom, nystagmus	
Øjne	synsnedsættel- se ⁶	retinablødning	sygdom i synsnerven ⁷ , papilødem ⁸ , okulogyrisk krise, diplopi, skleritis, blefaritis	optisk atrofi, uklar hornhinde	
Øre og labyrint			hypakusi, vertigo, tinnitus		
Hjerte		supraventrikulær arytmi, takykardi, bradykardi	ventrikulær flimren, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi, forlænget QT- interval i ekg, supraventrikulær takykardi	torsades de pointes, komplet AV-blok, grenblok, nodal rytme	
Vaskulære sygdomme		hypotension, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		
Luftveje, thorax og mediastinum	åndedrætsbe- svær ⁹	akut respiratorisk distress-syndrom, lungeødem			
Mave-tarm- kanalen	diarré, opkastning, abdominal- smerter, kvalme	keilit, dyspepsi, obstipation, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, hævet tunge, duodenitis, gastroenteritis, glossitis		
Lever og galdeveje	abnorme leverfunktions- værdier	gulsot, kolestatisk gulsot, hepatitis ¹⁰	leversvigt, hepatomegali, kolecystitis, cholelithiasis		

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånd- enværende data)
Hud og subkutane væv	udslæt	eksfoliativ dermatitis, alopeci, makulopapuløst hududslæt, pruritus, erytem, fototoksicitet**	Stevens-Johnsons syndrom ⁸ , purpura, urticaria, allergisk dermatitis, papuløst hududslæt, makuløst hududslæt, eksem	toksisk epider- mal nekrolyse ⁸ , lægemiddelreak- tion med eosino- fili og syste- miske symptom- er (DRESS) ⁸ , angioødem, aktinisk kera- tose*, pseudo- porfyri, erythe- ma multiforme, psoriasis, medi- cinudslæt	kutan lupus erythe- matusus*, efelider*, lentigo*
Knogler, led, muskler og bindevæv		rygsmerter	arthritis, periostitis*,**		
Nyrer og urinveje		akut nyresvigt, hæmaturi	nekrose i nyre- tubuli, proteinuri, nefritis		
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet	pyreksi	brystsmerter, ansigtsødem ¹¹ , asteni, kulde- ryster	reaktioner på infusionsstedet, influenzalignende sygdom		
Undersøgelser		forhøjet serum- kreatinin	forhøjet serum- carbamid, forhøjet kolesterol i blodet		

* Bivirkninger set efter markedsføring

** Hyppighedskategorien er baseret på et observationsstudie med anvendelse af faktiske data fra sekundære datakilder i Sverige

¹ Inkluderer febril neutropeni og neutropeni.

² Inkluderer immun trombocytopenisk purpura.

³ Inkluderer nakkestivhed og tetani.

⁴ Inkluderer hypoksisk-iskæmisk encefalopati og metabolisk encefalopati.

⁵ Inkluderer akatysi og parkinsonisme.

⁶ Se afsnittet "Synsnedsættelse" i pkt. 4.8.

⁷ Længerevarende optisk neuritis er rapporteret efter markedsføringen. Se pkt. 4.4.

⁸ Se pkt. 4.4.

⁹ Inkluderer dyspnø og belastningsdyspnø.

¹⁰ Inkluderer medicinudløst leverskade, toksisk hepatitis, hepatocellulær skade og hepatotoksicitet.

¹¹ Inkluderer periorbitalt ødem, læbeødem og ødem i munden.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Synsnedsættelse

I kliniske studier med voriconazol er nedsat syn (herunder sløret syn, fotofobi, kloropsi, kromatopsi, farveblindhed, cyanopsi, øjensygdom, aura, natteblindhed, oscillopsi, fotopsi, scintillerende scotom, nedsat synsskarphe, synsklarhed, synsfeltdefekt, øjenflydere og xanthopsi) meget almindeligt. Disse

former for synsnedsættelse er forbigående og fuldt reversibel og er for størstedelen spontant gået over inden for 60 minutter, og der ses ingen klinisk betydende visuelle langtidsvirkninger. Der er bevis for, at synsændringerne mindskes ved gentagne doser af voriconazol. Synsnedsættelsen er generelt mild, og resulterer sjældent i afbrydelse af behandlingen og har ikke været forbundet med langtidsvirkninger. Synsnedsættelse kan være forbundet med højere plasmakoncentrationer og/eller doser.

Virkningsmekanismen er ukendt, skønt reaktionen med stor sandsynlighed sker i retina. I et studie med raske frivillige, der undersøgte voriconazols betydning for retinafunktionen, forårsagede voriconazol et fald i elektroretinogrammet (ERG) bølgeformamplituden. ERG måler elektriske strømninger i retina. ERG-ændringerne progredierede ikke over 29 dages behandling, og var fuldt reversibel ved seponering af voriconazol.

Der er efter markedsføring rapporteret om langvarige synsrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

Dermatologiske reaktioner

Dermatologiske reaktioner var meget almindelige hos patienter behandlet med voriconazol i kliniske studier, men disse patienter havde alvorlige tilgrundliggende sygdomme og fik samtidig behandling med andre lægemidler. Sværhedsgraden af størstedelen af udslættene var mild til moderat. Patienterne har udviklet svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (ikke almindelig), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (sjælden), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (sjælden) og erythema multiforme (sjælden) under behandling med VFEND (se pkt. 4.4).

Hvis en patient udvikler udslæt, bør de monitoreres nøje, og VFEND afbrydes, hvis læsionen progredierer. Lysfølsomhedsreaktioner som efelider, lentigo og aktinisk keratose er rapporteret, især under langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om planocellulært karcinom i huden (herunder kutant SCC in situ eller morbus Bowen) hos patienter, der blev behandlet med VFEND i gennem længere tid. Mekanismen er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

Leverfunktionsprøver

I voriconazols kliniske program var den samlede incidens af transferasestigninger $>3 \times \text{ULN}$ (ikke nødvendigvis med bivirkninger) 18,0% (319/1.768) hos voksne og 25,8% (73/283) hos pædiatriske forsøgspersoner, der blev behandlet med voriconazol til samlet terapeutisk og profylaktisk brug. Leverfunktionsafvigelserne kan associeres med højere plasmakoncentrationer og/eller doser. Størstedelen af de abnorme leverfunktionsprøver blev normale igen under behandlingen enten med eller uden dosisjustering, herunder afbrydelse af behandling.

Hos patienter med andre alvorlige tilgrundliggende sygdomme er voriconazol blevet forbundet med alvorlig levertoksicitet. Dette omfatter tilfælde af ikterus, hepatitis og leversvigt, der førte til dødsfald (se pkt. 4.4).

Infusionsrelaterede reaktioner

Under intravenøs infusion af voriconazol hos raske frivillige forsøgspersoner er der set tilfælde af anafylaktoid-lignende reaktioner, omfattende rødmen ("flushing"), feber, svedtendens, takykardi, trykken for brystet, dyspnø, mæthedfølelse, kvalme, kløe og udslæt. Symptomerne opstod umiddelbart efter påbegyndt infusion (se også pkt. 4.4).

Profylakse

I et åbent, komparativt multicenterstudie, der sammenlignede voriconazol med itraconazol til primær profylakse hos voksne og unge, der har fået allogeen HSCT, uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion, blev der rapporteret permanent seponering af voriconazol på grund af bivirkninger hos 39,3% af forsøgspersonerne i forhold til 39,6% af forsøgspersonerne i itraconazol-armen. Uønskede hepatiske hændelser, der skyldtes behandlingen, medførte permanent seponering af forsøgsmedicinen hos 50 forsøgspersoner (21,4%) i voriconazol-armen, og hos 18 forsøgspersoner

(7,1%) i itraconazol-armen.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af voriconazol er undersøgt hos 288 pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år (169) og 12 til <18 år (119), som fik voriconazol-profylakse (183) og til terapeutisk brug (105) i kliniske studier. Sikkerheden af voriconazol er undersøgt hos yderligere 158 pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år i *compassionate use*-programmer. Generelt er bivirkningsprofilen for voriconazol den samme hos den pædiatriske population som hos voksne. Der er dog observeret en tendens til en højere frekvens af leverenzymstigninger, der blev rapporteret som bivirkninger i kliniske studier hos pædiatriske patienter, sammenlignet med voksne (14,2% forhøjet transaminase hos pædiatriske patienter sammenlignet med 5,3% hos voksne). Data efter markedsføring tyder på, at der kan være en højere forekomst af hudreaktioner (især erytem) hos børn end hos voksne. Hos de 22 patienter under 2 år, som blev behandlet med voriconazol i et *compassionate use*-program, er følgende bivirkninger (for hvilke en sammenhæng med voriconazol ikke kan udelukkes) rapporteret: Lysoverfølsomhedsreaktioner (1), arytmier (1), pankreatitis (1), forhøjet serum-bilirubin (1), forhøjet antal leverenzymmer (1), udslæt (1) og papilødem (1).

Efter markedsføring er der set tilfælde af pancreatitis hos børn.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk.

4.9 Overdosering

I kliniske studier var der 3 tilfælde af uforsætlig overdosering. De opstod alle hos pædiatriske patienter, som fik op til 5 gange den anbefalede intravenøse dosis af voriconazol. En enkelt bivirkning af fotofobi, der varede 10 minutter, blev rapporteret.

Der er ingen kendt antidot mod voriconazol.

Voriconazol hæmodialyseres med en clearance på 121 ml/min. Hjælpestoffet SBECD i intravenøst VFEND hæmodialyseres med en clearance på 55 ml/min. Ved overdosering kan hæmodialyse muligvis medvirke til at fjerne voriconazol og SBECD fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse – triazolderivater, ATC-kode: J02A C03

Virkningsmekanisme

Voriconazol er et antimykotikum af triazolgruppen. Voriconazols primære virkningsmåde er hæmning af fungal cytochrom P450-medieret 14- α -lanosteroldemethylering, der er et vigtigt trin i biosyntesen af fungal ergosterol. Akkumulering af 14- α -methylsteroler er korreleret med det efterfølgende tab af ergosterol i den fungale cellemembran og kan være ansvarlig for den antifungale virkning af voriconazol. Det er vist, at voriconazol er mere selektiv for fungale cytochrom P450-enzymssystemer end over for forskellige mammale cytochrom P450-enzymssystemer.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske relationer

I 10 kliniske studier var medianen for gennemsnitlige og maksimale plasmakoncentrationer hos individuelle forsøgspersoner på tværs af studierne henholdsvis 2425 ng/ml (inter-kvartil fra 1193 til 4380 ng/ml) og 3742 ng/ml (inter-kvartil fra 2027 til 6302 ng/ml). En positiv sammenhæng mellem middel, maksimum og minimum plasmavoriconazolkoncentration og effekt i kliniske studier blev ikke fundet, og dette forhold er ikke undersøgt i profylaksestudier.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske analyser af kliniske data identificerede positiv forbindelse mellem plasmavoriconazolkoncentrationer og både abnorme leverfunktionsværdier og synsforstyrrelser. Dosisjustering er ikke undersøgt i profylaksestudier.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voriconazol udviser bredspektret antimykotisk aktivitet *in vitro* med antimykotisk styrke over for *Candida*-arter (herunder fluconazol resistente *C. krusei* og resistente stammer af *C. glabrata* og *C. albicans*) og fungicid aktivitet over for alle undersøgte *Aspergillus*-arter. Derudover viser voriconazol fungicid aktivitet *in vitro* over for pludseligt opstående patogene svampe, herunder *Scedosporium* eller *Fusarium*, som har begrænset følsomhed over for eksisterende svampemidler.

Klinisk virkning, defineret som delvist eller fuldstændigt respons, er vist over for *Aspergillus* spp. herunder *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., herunder *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* samt et begrænset antal af *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* og *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., herunder *S. apiospermum*, *S. prolificans* og *Fusarium* spp.

Andre behandlede svampeinfektioner (ofte med delvist eller fuldstændigt respons) omfatter isolerede tilfælde af *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. herunder *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp. herunder *T. beigelii*-infektioner.

In vitro aktivitet over for kliniske isolater er set over for *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. og *Histoplasma capsulatum*, hvor de fleste stammer bliver hæmmet af voriconazolkoncentrationer i området fra 0,05 til 2 µg/ml.

In vitro aktivitet over for følgende patogener er vist, men den kliniske betydning er ukendt: *Curvularia* spp. og *Sporothrix* spp.

Grænseværdier

Artsbestemmelse af svampekultur og andre relevante laboratorieundersøgelser (serologi, histopatologi) bør foretages før behandling for at isolere og identificere de sygdomsfremkaldende mikroorganismer. Behandling kan startes, før resultaterne af kulturbestemmelsen og andre laboratorieundersøgelser foreligger; imidlertid skal den antiinfektive behandling justeres i overensstemmelse med disse resultater, når de foreligger.

De arter, der oftest forårsager infektioner hos mennesker, omfatter *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* og *C. krusei*, der alle typisk har mindste hæmmende koncentrationers værdier (MIC) på mindre end 1 mg/l for voriconazol.

In vitro aktiviteten af voriconazol *in vitro* over for *Candida*-arter er dog ikke ensartet. Dette ses især hos fluconazol-resistente isolater af *C. glabrata*, hvor MIC-værdierne for voriconazol er forholds-mæssigt højere end hos fluconazol-følsomme isolater. Alle forsøg på at bestemme *Candida* til arts-niveau skal derfor gennemføres. Hvis resistensbestemmelse af svampe er muligt, kan MIC-værdierne tolkes ved at anvende de grænseværdikriterier, der er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

EUCAST-grænseværdier

Candida- og Aspergillus-arter	MIC grænseværdi (mg/l)	
	≤ S (følsom)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens
<i>Candida krusei</i>	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens
Ikke-artsrelaterede grænseværdier for <i>Candida</i> ³	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Utilstrækkelig evidens ⁵	Utilstrækkelig evidens ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Utilstrækkelig evidens ⁵	Utilstrækkelig evidens ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Utilstrækkelig evidens ⁵	Utilstrækkelig evidens ⁵
Ikke-artsrelaterede grænseværdier ⁶	Utilstrækkelig evidens	Utilstrækkelig evidens

¹ Stammer med MIC-værdier højere end følsomheds-/intermediær-grænseværdien er sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikationstests og antimykotiske følsomhedstests på disse isolater skal gentages, og såfremt resultatet bekræftes, skal isolatet sendes til et referencelaboratorium. Indtil der er evidens vedrørende klinisk respons for bekræftede isolater med MIC-værdier over den aktuelle grænseværdi for resistens, bør de rapporteres som værende resistente. Der blev opnået et klinisk respons på 76% for infektioner forårsaget af nedennævnte arter, når MIC-værdierne var lavere end eller lig med de epidemiologiske cut-off-værdier. Vildtype-populationer af *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis* anses derfor for følsomme.

² De epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF) for disse arter er generelt højere end for *C. albicans*.

³ Ikke-artsrelaterede grænseværdier er primært bestemt på basis af de farmakokinetiske/farmakodynamiske data og er uafhængige af MIC-fordelingerne af specifikke *Candida*-arter. De skal kun anvendes for organismer, der ikke har specifikke grænseværdier.

⁴ ATU (Area of Technical Uncertainty) er 2. Rapporteres som R med følgende kommentar: "I nogle kliniske situationer (ikke-invasive infektionsformer) kan voriconazol anvendes, såfremt der sikres tilstrækkelig eksponering".

⁵ ECOFF-værdierne for disse arter er generelt en tofolds fortynding højere end for *A. fumigatus*.

⁶ Der er ikke fastlagt ikke-artsrelaterede grænseværdier.

Klinisk erfaring

Positivt resultat defineres i dette afsnit som fuldstændigt eller delvist respons.

Aspergillus-infektioner – effekt hos aspergillose-patienter med dårlig prognose

Voriconazol har *in vitro* fungicid aktivitet over for *Aspergillus* spp. Effekt og overlevelse ved voriconazol versus en konventionel amphotericin B i primær behandling af akut invasiv aspergillose blev vist i et åbent, randomiseret multicenterstudie med 277 immunkompromitterede patienter behandlet i 12 uger. Initialdosis af voriconazol var 6 mg/kg i.v. hver 12. time de første 24 timer efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 4 mg/kg hver 12. time i minimum 7 dage. Behandlingen kan derefter skiftes til orale doser på 200 mg hver 12. time. Den mediane varighed af i.v.-voriconazolbehandling var 10 dage (interval 2-85 dage). Efter i.v.-voriconazolbehandling var den mediane varighed af oral voriconazolbehandling 76 dage (interval 2-232 dage).

Der blev set tilfredsstillende globalt respons (fuldstændigt eller delvis resolution af alle tilhørende symptomer, radiografiske/bronkoskopiske abnormaliteter ved baseline) hos 53% af de voriconazolbehandlede patienter sammenlignet med 31% af patienterne behandlet med komparatoren. Overlevelseshraten efter 84 dage var for voriconazol statistisk signifikant højere end for komparatoren, og der blev set klinisk og statistisk signifikant fordel ved brug af voriconazol, både med hensyn til tid til død og tid til seponering på grund af toksicitet.

Dette studie bekræftede fund fra et tidligere prospektivt studie, hvor der blev set positivt resultat hos patienter med risikofaktorer for dårlig prognose, herunder graft-versus-host sygdom og i særdeleshed cerebrale infektioner (normalt forbundet med næsten 100% mortalitet).

Disse studier omfatter cerebral, sinusrelateret, pulmonal og dissemineret aspergillose hos knoglemarvs- og organtransplanterede patienter, patienter med maligne hæmatologiske lidelser, cancer og AIDS.

Behandling af candidæmi hos non-neutropene patienter

Virkningen af voriconazol sammenlignet med behandling med amphotericin B efterfulgt af fluconazol i primær behandling af candidæmi blev vist i et åbent komparativt studie. 370 non-neutropene patienter (over 12 år) med påvist candidæmi blev inkluderet i studiet. Heraf blev 248 behandlet med voriconazol. 9 forsøgspersoner i voriconazolgruppen og 5 forsøgspersoner i amphotericin B efterfulgt af fluconazolgruppen havde også mykologisk påvist infektion i dybtliggende væv. Patienter med nyresvigt blev udelukket fra studiet. Den mediane behandlingsvarighed var 15 dage i begge behandlingsarme. I den primære analyse var succesfuld respons, i følge en "Data Review Committee" (DRC), der var blindet over for forsøgsmedicinen, defineret som resolution/forbedring i alle kliniske tegn og symptomer på infektion med eradikation af *Candida* fra blodet og infektion i dybtliggende vævssteder 12 uger efter endt behandling. Patienter, som ikke blev vurderet 12 uger efter endt behandling, blev talt som behandlingssvigt. I denne analyse var der succesfuld respons hos 41% af patienterne i begge behandlingsarme.

I en anden analyse, hvor DRCs vurderinger anvendes ved det seneste evaluerbare tidspunkt (efter endt behandling eller 2, 6 eller 12 uger efter endt behandling) havde voriconazol og amphotericin B efterfulgt af fluconazol en succesfuld responsrate på henholdsvis 65% og 71%.

Den forsøgsansvarliges vurdering af succesfuld resultat på et hvilket som helst af disse tidspunkter er vist i skemaet nedenfor:

<i>Tidspunkt</i>	<i>Voriconazol (N=248)</i>	<i>Amphotericin B → fluconazol (N=122)</i>
Efter endt behandling	<i>178 (72%)</i>	<i>88 (72%)</i>
<i>2 uger efter</i> endt behandling	<i>125 (50%)</i>	<i>62 (51%)</i>
<i>6 uger efter</i> endt behandling	<i>104 (42%)</i>	<i>55 (45%)</i>
<i>12 uger efter</i> endt behandling	<i>104 (42%)</i>	<i>51 (42%)</i>

Alvorlige refraktære *Candida*-infektioner

Studiet omfatter 55 patienter med alvorlige refraktære systemiske *Candida*-infektioner (herunder candidæmi, dissemineret og andre invasive candidiasis), hvor tidligere antimykotisk behandling, især med fluconazol ikke har været effektivt. Succesrigt respons er set hos 24 patienter (15 med fuldstændigt, 9 med delvist respons). I fluconazol resistente non-*albicans*-arter er et succesfuldt resultat set hos 3/3 *C. krusei*-infektioner (fuldstændigt respons) og 6/8 *C. glabrata*-infektioner (5 med fuldstændigt, 1 med delvist respons). Data vedrørende klinisk virkning bliver understøttet af begrænsede data for følsomhed.

Scedosporium og *Fusarium*-infektioner

Voriconazol har vist sig effektivt over for følgende sjældne patogene svampe:

Scedosporium spp.: Succesrigt respons på voriconazol behandling blev set hos 16 (6 med fuldstændigt, 10 med delvist respons) ud af 28 patienter med *S. apiospermum* og hos 2 (begge med delvist respons) ud af 7 patienter med *S. prolificans*-infektion. Derudover blev et succesrigt respons set hos 1 ud af 3 patienter med infektioner forårsaget af mere end en organisme, herunder *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (3 med fuldstændigt, 4 med delvist respons) ud af 17 patienter blev succesrigt behandlet med voriconazol. Af disse 7 patienter havde 3 patienter øjeninfektion, 1 havde sinusinfektion og 3 havde dissemineret infektion. Yderligere 4 patienter havde en *fusarium*-infektion forårsaget af adskillige organismer; 2 af dem havde et succesrigt resultat.

Størstedelen af patienterne der fik voriconazolbehandling for ovennævnte sjældne infektioner var intolerante over for, eller responderede ikke på, tidligere antimykotisk behandling.

Primær profylakse af invasive svampeinfektioner – virkning hos HSCT-recipienter uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion

Voriconazol blev sammenlignet med itraconazol som primær profylakse i et åbent, komparativt multicenterstudie hos voksne og unge allogene HSCT recipienter uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion. Succeskriteriet blev defineret som evnen til at fortsætte profylakse med forsøgsmedicinen i 100 dage efter HSCT (uden at stoppe i >14 dage) og til at overleve uden påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion i 180 dage efter HSCT. Den modificerede *intent-to-treat*-gruppe (MITT-gruppe) omfattede 465 allogene HSCT recipienter, , hvoraf 45% havde akut myeloid leukæmi (AML). 58% af alle patienter blev underlagt myeloablative konditioneringsregimer. Profylakse med forsøgsmedicinen blev påbegyndt umiddelbart efter HSCT: 224 fik voriconazol, og 241 fik itraconazol. Medianvarigheden af profylaksen med forsøgsmedicinen var 96 dage for voriconazol og 68 dage for itraconazol i MITT-gruppen.

Tabellen nedenfor viser succesrater og andre sekundære effektmål:

Studiets effektmål	Voriconazol n=224	Itraconazol n=241	Forskel i andele og 95% konfidensinterval	p-værdi
Succes efter 180 dage*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Succes efter 100 dage	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Afsluttet mindst 100 dage profylakse med forsøgsmedicin	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Overlevet til dag 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Udviklet påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion til dag 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Udviklet påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion til dag 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Udviklet påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion under behandling med forsøgsmedicin	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

* Studiets primære effektmål

** Forskel i andele, 95% konfidensinterval og opnåede p-værdier efter justering for randomisering

Tabellen nedenfor viser gennembrudsrate for invasiv svampeinfektion til dag 180 og studiets primære effektmål, som er succes efter 180 dage, hos patienter med henholdsvis AML og myeloablative konditioneringsregimer:

AML

Studiets effektmål	Voriconazol (n=98)	Itraconazol (n=109)	Forskel i andele og 95% konfidensinterval
Gennembrud invasiv svampeinfektion – dag 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Succes efter 180 dage*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

* Studiets primære effektmål

** Der påvises non-inferioritet med en margin på 5%

***Forskel i andele, 95% konfidensinterval efter justering for randomisering

Myeloablative konditioneringsregimer

Studiets effektmål	Voriconazol (n=125)	Itraconazol (n=143)	Forskel i andele og 95% konfidensinterval
Gennembrud invasiv svampeinfektion – dag 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **
Succes efter 180 dage*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)*

* Studiets primære effektmål

** Der påvises non-inferioritet med en margin på 5%

*** Forskel i andele, 95% konfidensinterval efter justering for randomisering

Sekundær profylakse af invasiv svampeinfektion – virkning hos HSCT recipienter med forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion

Voriconazol blev undersøgt som sekundær profylakse i et åbent, ikke-komparativt multicenterstudie hos voksne allogene HSCT recipienter med forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion. Det primære effektmål var forekomsten af påvist og sandsynlig invasiv svampeinfektion i det første år efter HSCT. MITT-gruppen omfattede 40 patienter med forudgående invasiv svampeinfektion, herunder 31 med aspergillose, 5 med candidiasis og 4 med andre former for invasiv svampeinfektion. Medianvarigheden af profylaksen med forsøgsmedicinen var 95,5 dage i MITT-gruppen.

7,5% (3/40) af patienterne udviklede påvist eller sandsynlig svampeinfektion i løbet af det første år efter HSCT, herunder 1 candidæmi, 1 scedosporiose (begge remission af forudgående invasiv svampeinfektion) og 1 zygomycose. Overlevelseshraten var 80,0% (32/40) efter 180 dage og 70,0% (28/40) efter 1 år.

Varighed af behandlingen

I kliniske studier fik 705 patienter voriconazolbehandling i mere end 12 uger, hvoraf 164 patienter fik voriconazol i over 6 måneder.

Pædiatrisk population

53 pædiatriske patienter i alderen 2 til <18 år blev behandlet med voriconazol i 2 kliniske prospektive, åbne, ikke-komparative, multicenterstudier. Det ene studie omfattede 31 patienter med mulig, påvist eller sandsynlig invasiv aspergillose (IA), hvoraf 14 patienter havde påvist eller sandsynlig IA og blev inkluderet i MITT-effektanalyserne. Det andet studie omfattede 22 patienter med invasiv candidiasis, herunder candidæmi (ICC) og øsofagal candidiasis (EC), som krævede enten primær eller substituerende behandling, hvoraf 17 blev inkluderet i MITT-effektanalyserne. For patienter med IA var de samlede procentsatser for global respons efter 6 uger 64,3% (9/14), procentsatsten for det globale respons var 40% (2/5) for patienter på 2 til <12 år og 77,8% (7/9) for patienter på 12 til <18 år. For patienter med ICC var procentsatsen for det globale respons efter endt behandling 85,7% (6/7), og for patienter med EC var procentsatsen for det globale respons efter endt behandling 70% (7/10). Den samlede procentsats for respons (ICC sammenlagt med EC) var 88,9% (8/9) for 2 til <12 år og 62,5% (5/8) for 12 til <18 år.

Kliniske studier, der undersøger QTc-intervallet

Et placebokontrolleret, randomiseret, enkelt dosis, crossover studie, der undersøgte effekten på QTc-intervallet hos raske frivillige forsøgspersoner, blev udført med 3 orale doser af voriconazol og ketoconazol. De placebo-justerede gennemsnitlige maksimale stigninger i QTc i forhold til baseline efter 800 mg, 1200 mg og 1600 mg voriconazol var henholdsvis 5,1 msek., 4,8 msek. og 8,2 msek. og 7,0 msek. for ketoconazol 800 mg. Ingen forsøgspersoner i nogen af grupperne havde en stigning i QTc på ≥60 msek. i forhold til baseline. Ingen forsøgspersoner oplevede et interval, der oversteg den potentielle kliniske relevante grænse på 500 msek.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle farmakokinetiske karakteristika

Voriconazols farmakokinetik er beskrevet hos raske forsøgspersoner, specielle populationer og patienter. Ved oral administration af 200 mg eller 300 mg 2 gange dagligt i 14 dage hos patienter med risiko for aspergillose (hovedsageligt patienter med ondartede svulster i det lymfatiske eller hæmatopoetiske væv) svarede de observerede farmakokinetiske karakteristika af hurtig og ensartet absorption, akkumulering og ikke-lineær farmakokinetik til, hvad man har observeret hos raske forsøgspersoner.

Voriconazols farmakokinetik er ikke-lineær på grund af mætning af dets metabolisme. En forholds-mæssig større stigning i eksponering er set med stigende dosis. Det er skønnet, at en gennemsnitlig stigning i den orale dosis fra 200 mg 2 gange dagligt til 300 mg 2 gange dagligt fører til en 2,5 gange stigning i eksponering (AUC_T). Oral vedligeholdelsesdosis på 200 mg (eller 100 mg for patienter <40 kg) resulterer i eksponering svarende til 3 mg/kg i.v. En oral vedligeholdelsesdosis på 300 mg (eller 150 mg for patienter <40 kg) resulterer i eksponering svarende til 4 mg/kg i.v. Når den anbefalede intravenøse eller orale initialdosis gives, opnås plasmakoncentrationer tæt på *steady state* inden for de første 24 timer. Uden initialdosis forekommer akkumulering ved dosering 2 gange dagligt indtil *steady state* plasma-voriconazolkoncentrationer, som hos de fleste forsøgspersoner er opnået på dag 6.

Absorption

Voriconazol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) 1-2 timer efter dosisindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed af voriconazol efter oral administration er anslået til 96%. Hvis flere doser voriconazol indtages sammen med meget fede måltider, vil C_{max} og AUC_T blive reduceret med henholdsvis 34% og 24%. Absorptionen af voriconazol påvirkes ikke af ændringer i mavesyrens pH.

Fordeling

Steady state fordelingsvolumen af voriconazol er anslået til at være 4,6 l/kg, hvilket indikerer udbredt fordeling ud i vævene. Plasmaproteinbindingen anslås til 58%.

Prøver af cerebrospinalvæsken fra 8 patienter i et særligt klinisk program ("*compassionate use*") viste målbare voriconazolkoncentrationer hos alle patienter.

Biotransformation

In vitro studier har vist, at voriconazol metaboliseres via leverens cytochrom P450-isoenzymer CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4.

Den inter-individuelle variabilitet af voriconazols farmakokinetik er høj.

In vivo studier tyder på, at CYP2C19 signifikant medvirker til voriconazols metabolisme. Dette enzym viser genetisk polymorfi. For eksempel forventes det, at det hos 15-20% af de asiatiske populationer metaboliseres dårligt. Blandt kaukasiere og personer af negroid afstamning er prævalensen af personer med dårlig metaboliseringssevne 3-5%. Studier hos kaukasiske og japanske raske personer har vist, at personer med dårlig metaboliseringssevne gennemsnitligt har 4 gange højere voriconazol-eksponering (AUC_T), end deres homozygotisk kraftigt metaboliserende modparter. Personer, som er heterozygotisk kraftigt metaboliserende har gennemsnitligt fordoblet voriconazol eksponering i forhold til deres homozygotisk kraftigt metaboliserende modparter.

Hovedmetabolitten af voriconazol er N-oxid, der står for 72% af de cirkulerende radioaktivt mærkede metabolitter i plasma. Denne metabolit har minimal antitumorkraftig effekt, og den bidrager ikke til voriconazols samlede effekt.

Elimination

Voriconazol udskilles ved levermetabolisme, hvor mindre end 2% af dosis udskilles uforandret i

urinen.

Efter administration af en radioaktivt mærket dosis af voriconazol bliver næsten 80% af radioaktiviteten genfundet i urinen efter gentagne intravenøse doser, og 83% i urinen efter gentagne orale doser. Størstedelen (> 94%) af den totale radioaktivitet bliver udskilt i de første 96 timer efter både oral og intravenøs dosering.

Voriconazols terminale halveringstid afhænger af dosis og er ca. 6 timer ved 200 mg (oralt). Grundet ikke-lineær farmakokinetik er halveringstiden ikke anvendelig i forudsigelsen af akkumuleringen eller eliminationen af voriconazol.

Farmakokinetik i specielle patientgrupper

Køn

I et oralt flerdosisstudie med raske, unge kvinder var $C_{\max}$ og AUC_{τ} henholdsvis 83% og 113% højere, end hos raske, unge mænd (18-45 år). I samme studie blev der ikke observeret signifikante ændringer i $C_{\max}$ og AUC_{τ} mellem raske, ældre mænd og raske, ældre, kvinder (≥ 65 år).

Der var ingen kønsbaserede dosisjusteringer i det kliniske program. Sikkerhedsprofilen og plasma-koncentrationerne, der blev observeret, var ens for såvel de mandlige som kvindelige patienter. Derfor er det ikke nødvendigt med dosisjustering på baggrund af køn.

Ældre

I et oralt flerdosisstudie med raske, ældre mænd (≥ 65 år) var $C_{\max}$ og AUC_{τ} henholdsvis 61% og 86% højere, end hos raske, unge mænd (18-45 år). Der blev ikke observeret nogen signifikante forskelle i $C_{\max}$ og AUC_{τ} mellem raske, ældre kvinder (≥ 65 år) og raske, unge kvinder (18-45 år).

I de kliniske studier blev der ikke foretaget dosisjusteringer på baggrund af alder. Der blev observeret sammenhæng mellem plasmakoncentrationer og alder. Voriconazols sikkerhedsprofil var ens hos både unge og ældre patienter, hvorfor en dosisjustering hos de ældre ikke er nødvendig (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

De anbefalede doser for børn og unge er baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af data indsamlet fra 112 immunkompromitterede pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år og 26 immun-kompromitterede unge i alderen 12 til <17 år. Multiple intravenøse doser på 3, 4, 6, 7 og 8 mg/kg 2 gange dagligt og multiple orale doser på 4 mg/kg, 6 mg/kg og 200 mg 2 gange dagligt blev evalueret i 3 pædiatriske farmakokinetik-studier. Intravenøs mætningsdosis på 6 mg/kg 2 gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 4 mg/kg i.v. 2 gange dagligt eller oralt 300 mg tabletter 2 gange dagligt blev evalueret i et farmakokinetik-studie med unge. Der blev set større inter-individuel variation mellem de pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

En sammenligning af de farmakokinetiske populationsdata fra børn og voksne indikerer, at den forventede totale eksponering (AUC_{τ}) hos børn efter administration af intravenøs mætningsdosis på 9 mg/kg var sammenlignelig med den for voksne efter en intravenøs mætningsdosis på 6 mg/kg. Den forventede totale eksponering hos børn efter intravenøse vedligeholdelsesdoser på 4 mg/kg og 8 mg/kg 2 gange dagligt var sammenlignelig med den for voksne efter intravenøse doser på hhv. 3 mg/kg og 4 mg/kg 2 gange dagligt. Den forventede totale eksponering hos børn efter oral vedligeholdelsesbehandling på 9 mg/kg (maksimalt 350 mg) 2 gange dagligt var sammenlignelig med den for voksne efter oral behandling med 200 mg 2 gange dagligt. En 8 mg/kg intravenøs dosis giver en voriconazol-eksponering, der er ca. 2 gange højere end den, der ses ved en 9 mg/kg oral dosis.

Den højere intravenøse vedligeholdelsesdosis hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne skyldes højere eliminationskapacitet hos pædiatriske patienter pga. større levermasse i forhold til legemsvægt. Hos pædiatriske patienter med malabsorption og meget lav legemsvægt i forhold til deres alder kan den orale biotilgængelighed imidlertid være begrænset. I disse tilfælde anbefales intravenøs administration af voriconazol.

Hos størstedelen af de unge patienter var voriconazol-eksponering sammenlignelig med den for voksne i samme dosisregime. Sammenlignet med voksne blev der dog set lavere voriconazol-eksponering hos nogle unge med lav legemsvægt. Det er sandsynligt, at disse patienters metabolisering af voriconazol mere ligner børns end voksnes. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse skal 12-14 årige unge, der vejer <50 kg have børnedosis (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med moderat til alvorlig nyrefunktionssvigt (serum-kreatininniveauer >2,5 mg/dl), ses akkumulering af hjælpestoffet SBECD i intravenøst VFEND (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Efter en oral enkeltdosis (200 mg) var AUC 233% højere hos personer med mild til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B) sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Proteinbindingen af voriconazol var ikke påvirket af nedsat leverfunktion.

I et oralt flerdosisstudie var AUC_{τ} ens for personer med moderat levercirrose (Child-Pugh klasse B), der fik en vedligeholdelsesdosis på 100 mg 2 gange dagligt, og personer med normal leverfunktion der fik 200 mg 2 gange dagligt. Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data på patienter med alvorlig levercirrose (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Studier vedrørende toksicitet efter gentagne doser voriconazol tyder på, at leveren er målorganet. Der ses, ligesom ved andre antimykotiske midler, hepatotoksicitet ved plasmaoptagelse svarende til den der ses ved terapeutiske doser hos mennesker. Hos rotter, mus og hunde inducerede voriconazol også minimale adrenale forandringer. De konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogent potentiale viser ingen speciel risiko for mennesker.

I reproduktionsforsøg har voriconazol vist sig at være teratogent hos rotter og embryotoksisk hos kaniner ved systemisk optagelse svarende til den der ses ved terapeutiske doser hos mennesker. I undersøgelser af den præ- og postnatale udvikling hos rotter, forlængede voriconazol, ved en mindre optagelse end den der ses ved terapeutiske doser hos mennesker, gestations- og fødselsvarigheden, medførte dystoci med heraf følgende maternal mortalitet og reducerede den perinatale overlevelse af afkommet. Effekten på fødslen er sandsynligvis medieret af artsspecifikke mekanismer, der omfatter fald i østradiolniveauer, og svarer til det, der er observeret ved andre azol-antimykotika.

Prækliniske data vedrørende hjælpestoffet SBECD i intravenøst VFEND tyder på at de primære virkninger er vakuolisering af urinvejsepithelium og aktivering af makrofager i lever og lunger i toksicitetsstudier efter gentagne doser. Da resultaterne af GPMT ("guinea pig maximation test") er positive, bør lægen være opmærksom på de overfølsomhedsfremkaldende egenskaber i den intravenøse lægemiddelform. Standard genotoksicitet og reproduktionsstudier med hjælpestoffet SBECD tyder ikke på speciel risiko for mennesker. Karcinogenicitetsstudier er ikke udført med SBECD. En urenhed i SBECD har vist sig at være et alkylerende mutagent stof med tegn på karcinogenicitet hos gnavere. Denne urenhed bør anses for at være en substans med karcinogene egenskaber hos mennesker. I lyset af disse data bør behandlingsvarigheden af den intravenøse lægemiddelform ikke overstige 6 måneder. Dyreforsøg viste ikke nedsat fertilitet hos han- og hunrotter efter eksponeringer svarende til dem, der opnås hos mennesker efter indgift af voriconazol i terapeutiske doser.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Sulfobutylether beta cyclodextrinnatrium (SBECD).

6.2 Uforligeligheder

VFEND må ikke infunderes i samme dropslange eller kanyler samtidigt med andre intravenøse produkter. Posen skal kontrolleres for at sikre, at infusionen er tilendebragt. Når VFEND-infusionen er tilendebragt, kan dropslangen anvendes til administration af andre intravenøse produkter.

Blodprodukter og korttidsinfusioner af elektrolytter:

Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi, hypomagnesæmi og hypokalcæmi bør korrigeres før voriconazolbehandling initieres (se pkt. 4.2 og 4.4). VFEND må ikke gives samtidigt med andre blodprodukter eller andre korttidsinfusioner af elektrolytter, selv om de to infusioner gives i hver sin dropslange.

Total parenteral ernæring:

Total parenteral ernæring (TPN) behøver *ikke* at blive afbrudt, når der udskrives VFEND, men de skal infunderes i hver sin dropslange. Hvis det infunderes gennem et multi-lumen kateter, skal TPN administreres i en anden port end den, der benyttes til VFEND.

VFEND må ikke fortyndes med 4,2% Natriumcarbonat infusionsvæske. Forligelighed med andre koncentrationer er ikke kendt.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme efter rekonstituering. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2°C-8°C (køleskab), medmindre rekonstitutionen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Der er vist kemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 2°C-8°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hætteglas, der ikke er rekonstituerede, kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 ml klart type I hætteglas. Hætteglasset er lukket med gummiprop og aluminiumhætte med plastikforsegling.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Pulveret skal rekonstitueres med enten 19 ml vand til injektionsvæsker eller 19 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid infusionsvæske for at opnå et klart koncentrat, hvorfra der kan trækkes et volumen på 20 ml, der indeholder 10 mg/ml voriconazol. VFEND-hætteglasset kasseres, hvis vakuum ikke kan trække fortyndingsmidlet op i hætteglasset. Det anbefales at anvende en standard 20 ml (ikke-automatiseret) sprøjte for at sikre, at det præcise volumen (19,0 ml) vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid infusionsvæske (9 mg/ml (0,9%)) tilsættes. Dette lægemiddel er udelukkende til éngangsbrug, og ubrugt opløsning skal kasseres. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

Ved administration tilsættes det krævede volumen af det rekonstituerede koncentrat til en anbefalet forligelig infusionsopløsning (detaljer i tabellen nedenfor) for at opnå en endelig voriconazol opløsning på 0,5-5 mg/ml.

Den rekonstituerede opløsning kan fortyndes med:

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning

Natriumlaktat infusionsvæske

5% glucose og Ringer-laktat infusionsvæske

5% glucose og 0,45% natriumchlorid infusionsvæske

5% glucose infusionsvæske

5% glucose i 20 milliækvivalenter kaliumchlorid infusionsvæske

0,45% natriumchlorid infusionsvæske

5% glucose og 0,9 % natriumchlorid infusionsvæske

Voriconazols forligelighed med andre fortyndingsmidler end dem, der er nævnt ovenfor eller i pkt.

6.2, er ikke kendt.

Nødvendig mængde af 10 mg/ml VFEND koncentrat

Legem svægt (kg)	Nødvendig mængde af VFEND koncentrat (10 mg/ml):				
	3 mg/kg dosis (antal hætteglas)	4 mg/kg dosis (antal hætteglas)	6 mg/kg dosis (antal hætteglas)	8 mg/kg dosis (antal hætteglas)	9 mg/kg dosis (antal hætteglas)
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)	-	-

Yderligere oplysninger til sundhedspersoner er angivet sidst i indlægssedlen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/212/025

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. marts 2002

Dato for seneste fornyelse: 21. februar 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

3. april 2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.