

12. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Voriconazole "Fresenius Kabi", pulver til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 29434

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voriconazole "Fresenius Kabi"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 hætteglas indeholder 200 mg voriconazol.

Efter rekonstituering indeholder 1 ml infusionsvæske, opløsning 10 mg voriconazol. Efter rekonstituering skal opløsningen fortyndes yderligere før administration.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder op til 69 mg natrium som natriumhydroxid til pH-justering

Hvert hætteglas indeholder 2660 mg cyclodextrin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Hvidt eller næsten hvidt frysetørret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Voriconazole "Fresenius Kabi" 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 non-neutropene patienter.
* Behandling af fluconazol-resistente alvorlige invasive *Candida*-infektioner (herunder *C. krusei*).
* Behandling af alvorlige svampeinfektioner forårsaget af *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

Voriconazole "Fresenius Kabi" bør fortrinsvis gives til patienter med fremskredne, mulige livstruende infektioner.

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalciæmi bør monitoreres og om nødvendigt korrigeres, før behandling med voriconazol initieres samt under behandlingen (se pkt. 4.4).

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

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

*Behandling*

*Voksne*

Behandling skal initieres med den specifikke initialdosis enten som intravenøs Voriconazol "Fresenius Kabi" eller oral voriconazol for at opnå plasmakoncentrationer tæt på steady state på dag 1. På grund af høj oral 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 daglig | 200 mg 2 gange daglig | 100 mg 2 gange daglig |

\* Dette gælder også for patienter på 15 år og ældre

*Behandlingsvarighed*

Behandlingen bør være så kortvarig som mulig 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). Kliniske data er begrænset med henblik på at bestemme sikkerheden af intravenøst administreret hydroxypropylbetadex i lang tids behandling (se pkt. 5.2).

*Dosisjustering (voksne)*

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

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

Se nedenfor vedr. profylaktisk anvendelse.

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

Til disse 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****(i de første 24 timer)** | 9 mg/kg hver 12. time | Anbefales ikke |
| **Vedligeholdelsesdosis (efter de første 24 timer)** | 8 mg/kg 2 gange daglig | 9 mg/kg 2 gange daglig (maksimalt 350 mg 2 gange daglig. |

NB: Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse hos 112 immunkompromitterede pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år og 26 immunkompromitterede unge i aldersgruppen 12 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 eksponering af voriconazol, 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))*

Hvis patientens respons på behandlingen er utilstrækkeligt, kan den intravenøse dosis øges stepvist med 1 mg/kg. Hvis patienten ikke tåler behandlingen, kan dosis reduceres stepvist med 1 mg/kg.

 Anvendelse til 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 mulig 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). Kliniske data er begrænset med henblik på at bestemme sikkerheden af intravenøst administreret hydroxypropylbetadex i lang tids behandling (se pkt. 5.2).

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 to gange daglig, 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 dosis af efavirenz reduceres med 50 %, dvs. til 300 mg en gang daglig. Når behandlingen med voriconazol stoppes, skal den initiale dosis af efavirenz 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 det intravenøse vehikel, hydroxypropylbetadex. Disse patienter bør have voriconazol oralt, med mindre en vurdering af risk-benefit forholdet retfærdiggøre brug af intravenøs voriconazol. 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). Brug til patienter, som ikke får hæmodialyse, anbefales ikke.

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.

Det intravenøse vehikel, hydroxypropylbetadex, bliver hæmodialyseret med en clearance på 37,5 ± 24 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 voriconazol 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 fordelen opvejer den potentielle risiko. Patienter med svær leverin­sufficiens skal omhyggeligt monitoreres for lægemiddeltoksicitet (se også pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og effekt af voriconazol til børn under 2 år er ikke fastlagt. Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives doseringsanbefalinger.

Kliniske data til bestemmelse af sikkerheden af intravenøst administreret hydroxypropylbetadex til pædiatrisk population er begrænsede.

Administration

Voriconazole "Fresenius Kabi" kræver rekonstitution og fortynding (se pkt. 6.6) før administration som intravenøs infusion. Ikke til bolus injektion.

**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 forlænget QTc og i sjældne tilfælde *torsades de pointes* (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og perikon, da disse lægemidler sandsynligvis reducerer plasmakoncentrationen 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 daglig), 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 Voriconazole "Fresenius Kabi" 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. Sjældne tilfælde af torsade de pointes er set ved behandling med voriconazol hos patienter med risikofaktorer, som f.eks. kardio­toksisk kemoterapi i anamnesen, kardiomyopati, hypokaliæmi og samtidig administration af medicin, der kan have været medvirkende årsag. Voriconazol bør indgives med forsigtighed hos patienter med potentiel proarytmiske tilstande, såsom:

* Kongenital eller erhvervet QTc-forlængelse.
* Kardiomyopati, især hvis hjerteinsufficiens er til stede.
* Sinusbradykardi.
* Eksisterende symptomatiske arytmier.
* Samtidig administration af medicin, der er kendt for at forlænge QTc-intervallet.

Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalciæmi bør monitoreres og om nødvendigt korrigeres, før behandlingen med voriconazol initieres og under behandlingen (se pkt. 4.2). Der er udført et klinisk studie af raske frivillige forsøgspersoner, hvor effekten på QTc-intervallet blev undersøgt med enkeltdoser af voriconazol op til 4 gange den sædvanlige daglige dosis. Ingen forsøgspersoner oplevede, at intervallet oversteg den potentielle kliniske relevante grænse på 500 msek. (se pkt. 5.1).

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner, overvejende rødmen og kvalme, er set efter indgift af den intravenøse formulering af 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 underliggende sygdomme (først og fremmest malign hæmatologisk sygdom). Forbigående hepatiske reaktioner, herunder hepatitis og gulsot, er set blandt patienter uden andre erkendte risikofaktorer. Leverdysfunktion har som regel været reversibel ved seponering af behandling (se pkt. 4.8).

Monitorering af leverfunktionen

Patienter, der behandles med Voriconazole "Fresenius Kabi", skal monitoreres nøje for levertoksicitet. Den kliniske overvågning bør omfatte laboratorievurdering af leverfunktionen (specifikt ASAT og ALAT) ved initiering af behandlingen med Voriconazole "Fresenius Kabi" og mindst én gang om ugen i den første behandlingsmåned. Behandlingsvarigheden bør være så kortvarig som mulig, 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 Voriconazole "Fresenius Kabi" 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 voriconazol været forbundet med fototoksicitet, herunder reaktioner som efelider, lentigo og 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 direkte sollys under behandling med Voriconazole "Fresenius Kabi". 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 voriconazol og anvendelse af alternative antimykotika bør overvejes. Hvis behandling med Voriconazole "Fresenius Kabi" 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. Voriconazole "Fresenius Kabi" 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), såsom Stevens-Johnson 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 pågældende monitoreres nøje og Voriconazole "Fresenius Kabi" seponeres, 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 voriconazolforbundet 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 af Voriconazole "Fresenius Kabi" (se pkt. 4.2 og 5.1).

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

Non-infektiøs 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 Voriconazole "Fresenius Kabi" 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 voriconazol. Patienter, der behandles med voriconazol, vil ofte samtidig være i behandling med nefrotoksisk medicin og vil samtidig have 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 behandling med Voriconazole "Fresenius Kabi". Monitorering af serumamylase eller -lipase bør overvejes i denne kliniske situation.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og effekt hos børn under 2 år er ikke undersøgt (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 skal 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 SCC)*

Hyppigheden af fototoksiske reaktioner er højere hos den pædiatriske population. Da der er rapporteret en udvikling i retning af planocellulært karcinom, 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 administration af voriconazol. Samtidig behandling med voriconazol og phenytoin bør undgås, medmindre fordelen 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 dosis af efavirenz 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 plasmakoncentration 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 plasmakoncentration 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 af rifabutin (f.eks. uveitis) anbefales, når rifabutin administreres samtidigt med voriconazol. Samtidig behandling med voriconazol og rifabutin bør undgås, medmindre fordelen 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 daglig) bør undgås, medmindre en vurdering af risk/benefit-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 forventes 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)

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

Korttidsvirkende opiater (CYP3A4-substrat)

Dosisreduktion af alfentanil, fentanyl og andre korttidsvirkende opiater, 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 forøgelse af gennemsnitligt AUC0-∞ for fentanyl. Hyppig monitorering for opiat-relaterede bivirkninger (herunder længere overvågning af respirationen) kan derfor være nødvendig.

Langtidsvirkende opiater (CYP3A4-substrat)

Dosisreduktion af oxycodon og andre langtidsvirkende opiater, 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 Cmax og AUCτ 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).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder op til 69 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 3,45 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Cyclodextriner

Dette lægemiddel indeholder 2660 mg cyclodextriner i hvert hætteglas.

Hos patienter med moderat til svær renal dysfunktion kan der opstå akkumulering af cyclodextriner (se afsnit 4.2 og 5.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Voriconazol metaboliseres af og hæmmer aktiviteten af cytochrom P450-isoenzymerne 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-isoenzymer, 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 daglig 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-isoenzymer (visse antihistaminer, quinidin, cisaprid, pimozid og ivabradin), er samtidig administration kontraindiceret (se nedenfor 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 den geometriske gennemsnitlige ratio, indenfor (↔), under (↓) eller over (↑) grænserne 80-125%. En asterix (\*) indikerer en to-vejs interaktion. AUCτ, AUCt og AUC0-∞ angiver de respektive arealer under kurven inden for henholdsvis 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 slutteligt interaktioner, der ikke har farmakokinetisk signifikans, 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 plasma­koncentrationer af disse lægemidler føre til QTc forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. | **Kontraindiceret** (se pkt. 4.3) |
| Carbamazepin og langtids­virkende benzodiazepiner (f.eks. phenobarbital, mephobarbital) *[potente CYP450 induktorer]* | Selvom det ikke er undersøgt er det sandsynligt, at carbamazepin og langtids­virkende benzodiazepiner kan nedsætte voriconazol plasma­koncentrationer signifikant. | **Kontraindiceret** (se pkt. 4.3) |
| Efavirenz (en non-nucleosid reverse transcriptase-hæmmer) *[CYP450 induktor; CYP3A4 hæmmer og -substrat]*Efavirenz 400 mg QD, administreret sammen med voriconazol 200 mg BID\*Efavirenz 300 mg QD, administreret sammen med voriconazol 400 mg BID\* | Efavirenz Cmax ↑ 38 %Efavirenz AUCτ ↑ 44 %Voriconazol Cmax ↓ 61 %Voriconazol AUCτ ↓ 77 %Sammenlignet med efavirenz 600 mg QD,Efavirenz Cmax ↔Efavirenz AUCτ ↑ 17 %Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID,Voriconazol Cmax ↑ 23 %Voriconazol AUCτ ↓ 7 % | Standarddoser af voriconazol sammen med efavirenz-doser på 400 mg QD eller derover er **kontraindiceret** (se pkt. 4.3).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 sekalealkaloider og medfører ergotisme. | **Kontraindiceret** (se pkt. 4.3) |
| Lurasidon [CYP3A4-substrat]  | Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af lurasidon signifikant. | **Kontraindiceret** (se pkt. 4.3) |
| Naloxegol [CYP3A4-substrat] | Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af naloxegol signifikant | **Kontraindiceret** (se pkt. 4.3) |
| Rifabutin *[potent CYP450 induktor]*300 mg QD 300 mg QD (administeret samtidig med voriconazol 350 mg BID)\*300 mg QD (administered samtidig med voriconazol 400 mg BID)\* | Voriconazol Cmax ↓ 69 %Voriconazol AUCτ ↓ 78 %Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID,Voriconazol Cmax ↓ 4 %Voriconazol AUCτ ↓ 32 %Rifabutin Cmax ↑ 195 %Rifabutin AUCτ ↑ 331 %Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID,Voriconazol Cmax ↑ 104 %Voriconazol AUCτ ↑ 87 %  | Samtidig administration af voriconazol og rifabutin skal undgås, medmindre fordelen 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. uveitis) anbefales, når rifabutin administreres sammen med voriconazol.  |
| Rifampicin (600 mg QD)*[potent CYP450 induktor]* | Voriconazol Cmax ↓ 93 %Voriconazol AUCτ ↓ 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 Cmax og AUCτ ↔Voriconazol Cmax ↓ 66 %Voriconazol AUCτ ↓ 82 %Ritonavir Cmax ↓ 25 %Ritonavir AUCτ ↓13 %Voriconazol Cmax ↓ 24 %Voriconazol AUCτ ↓ 39 % | Samtidig administration af voriconazol og høj-dosis ritonavir (400 mg og derover 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 vil retfærdiggøre anvendelse af voriconazol. |
| Perikon*[CYP450 induktor; P-gp induktor]*300 mg TID (samtidig administration med vorico­nazol 400 mg enkeltdosis) | I et uafhængigt publiceret studie, Voriconazol AUC0-∞ ↓ 59% | **Kontraindiceret** (se pkt. 4.3) |
| Tolvaptan [CYP3A-substrat] | Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af tolvaptan signifikant. | **Kontraindiceret** (se pkt. 4.3) |
| 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 venetoxlax 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 Cmax ↑ 57 %Voriconazol AUCτ ↑ 79 %Fluconazol Cmax NDFluconazol AUCτ ND | Evt. reduceret 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 QD300 mg QD (samtidig administration af voriconazol 400 mg BID)\* | Voriconazol Cmax ↓ 49 %Voriconazol AUCτ ↓ 69 %Phenytoin Cmax ↑ 67 %Phenytoin AUCτ ↑ 81 %Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID,Voriconazol Cmax ↑ 34 %Voriconazol AUCτ ↑ 39 % | Samtidig anvendelse 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 Cmax ↓ 39%Voriconazol AUC0-12 ↓ 44%Voriconazol C12 ↓ 51% | Hvis samtidig administrationaf voriconazol og letermovirikke kan undgås, skal dermonitoreres for tab af effekt af voriconazol. |
| Flucloxacillin*[CYP450-induktor]* | Der er rapporteret omsignifikant lavereplasmakoncentrationer afvoriconazol. | Hvis samtidig administration af voriconazol og flucloxacillin ikke kan undgås, skal der kontrolleres for potentielt nedsat virkning afvoriconazol (f.eks. vedterapistyring). Det kan værenødvendigt at øge dosis afvoriconazol. |
| 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). |
| 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 plasmakoncentrationerne af tyrosinkinasehæmmere, der metaboliseres af CYP3A4. | Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales det at reducere dosis af tyrosinkinasehæmmeren samt tæt klinisk monitorering (se pkt 4.4). |
| AntikoagulantiaWarfarin (30 mg enkelt-dosis, administreret sammen med 300 mg BID voriconazol)*[CYP2C9 substrat]*Andre orale coumariner(herunder men ikke begrænset til: phenprocoumon, acenocoumarol)*[CYP2C9 og CYP3A4 substrater]* | Protrombintid blev maksimalt øget ca. 2 gangeSelvom det ikke er undersøgt, er der mulighed for at voriconazol kan øge plasmakoncentrationerne af coumariner, der kan medføre forlænget protrombintid. | Tæt monitorering af protrombintid eller andre passende antikoagulations-test anbefales og dosis af antikoagulantia bør tilsvarende justeres.  |
| Ivacaftor*[CYP3A4-substrat]* | Selvom det ikke er undersøgt, øgervoriconazol sandsynligvisplasmakoncentrationerne afivacaftor med risiko for flerebivirkninger. | Det anbefales at reducere dosisaf 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 AUC0-∞ ↑ 3,7 gange.I et uafhængigt, publiceret studie, Midazolam Cmax ↑ 3,8 gange Midazolam AUC0-∞ ↑ 10,3 gangeSelvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan øge plasma­koncentrationerne af andre benzo­diazepiner, der metaboliseres af CYP3A4 og forlænge den sedative virkning. | Dosisreduktion af benzo­diazepiner bør overvejes.  |
| Immunosupprimerende midler*[CYP3A4 substrater]*Sirolimus (2 mg enkeltdosis)Everolimus [også P-gp-substrat]Ciclosporin (hos stabile nyretransplanterede patienter, der er i kronisk ciclosporin-behandling)Tacrolimus (0,1 mg/kg enkeltdosis) | I et uafhængigt publiceret studie, Sirolimus Cmax ↑ 6,6 gangeSirolimus AUC0-∞ ↑ 11 gangeSelvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af everolimus signifikantCiclosporin Cmax ↑ 13 %Ciclosporin AUCτ ↑ 70 %Tacrolimus Cmax ↑ 117%Tacrolimus AUCt ↑ 221% | Samtidig administration af voriconazol og sirolimus er kontraindiceret (se pkt. 4.3).Samtidig administration af voriconazol og everolimus frarådes, eftersom voriconazol forventes at øge koncentrationen af everolimus signifikant (se pkt. 4.4).Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får ciclosporin anbefales det, at ciclosporin-dosis halveres og ciclosporin-koncentrationerne monitoreres nøje. Forhøjede ciclosporin-koncentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet. Når voriconazol seponeres, skal ciclosporin-koncen­tra­tionerne monitoreres nøje og dosis om nødvendigt justeres.Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får tacrolimus, anbefales det, at tacrolimus-dosis reduceres til en tredjedel af det oprindelige og tacrolimus-koncen­trationerne monitoreres nøje. Forhøjede tacrolimus-koncentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet. Når voriconazol seponeres skal tacrolimus-koncen­tra­tionerne monitoreres nøje og dosis øges om nødvendigt. |
| Langtidsvirkende opioider*[CYP3A4 substrater]*Oxycodon (10 mg enkeltdosis) | I et uafhængigt publiceret studie, Oxycodon Cmax ↑ 1,7 gangeOxycodon AUC0-∞ ↑ 3,6 gange | Dosisreduktion af oxycodon og andre langtidsvirkende opioider, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. hydrocodon) bør overvejes. Hyppig monitorering for opioid-relaterede bivirkninger kan være nødvendig. |
| Methadon (32-100 mg QD)*[CYP3A4 substrat]* | R-methadon (aktiv) Cmax ↑ 31%R-methadon (aktiv) AUCτ ↑ 47%S-methadon Cmax ↑ 65%S-methadon AUCτ ↑ 103% | Hyppig monitorering anbefales for methadon-relaterede bivirkninger og toksicitet, herunder forlængelse af QTc-intervallet. Dosis-reduktion af methadon kan være nødvendig. |
| Non-Steroide Anti-Inflammatoriske lægemidler (NSAIDs)*[CYP2C9 substrater]*Ibuprofen (400 mg enkelt­dosis)Diclofenac (50 mg enkelt- dosis) | S-ibuprofen Cmax ↑ 20 %S-ibuprofen AUC0-∞ ↑ 100 %Diclofenac Cmax ↑ 114 %Diclofenac AUC0-∞ ↑ 78 % | Hyppig monitorering for NSAID-relaterede bivirkninger og toksicitet anbefales. Dosisreduktion af NSAID kan blive nødvendig. |
| Omeprazol (40 mg QD)\**[CYP2C19 hæmmer; CYP2C19 og CYP3A4 substrat]* | Omeprazol Cmax ↑ 116 %Omeprazol AUCτ ↑ 280 %Voriconazol Cmax ↑ 15 %Voriconazol AUCτ ↑ 41 %Andre protonpumpehæmmere, som er CYP2C19 substrater, kan også blive hæmmet af voriconazol og kan medføre 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 omeprazol-dosis halveres. |
| Oral antikonception\* *[CYP3A4 substrat; CYP2C19 hæmmer]*Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)  | Ethinylestradiol Cmax ↑ 36 %Ethinylestradiol AUCτ ↑ 61 %Norethisteron Cmax ↑ 15 %Norethisteron AUCτ ↑ 53 %Voriconazol Cmax ↑ 14 %Voriconazol AUCτ ↑ 46 % | Monitorering anbefales for bivirkninger relateret til oral antikonception, ud over bivirkninger relateret til voriconazol.  |
| Korttidsvirkende opioider*[CYP3A4 substrater]*Alfentanil (20 μg/kg enkelt­dosis, samtidig med naloxon)Fentanyl (5 μg/kg enkelt­dosis) | I et uafhængigt publiceret studie, Alfentanil AUC0-∞ ↑ 6 gangeI et uafhængigt publiceret studie, Fentanyl AUC0-∞ ↑ 1,34 gange | Det bør overvejes at reducere dosis af alfentanil, fentanyl samt andre korttidsvirkende opioider, hvis struktur ligner alfentanil og metabliseres af CYP3A4 (f.eks. sufentanil). Udvidet og hyppig monitorering for vejrtrækningsdepression og andre opioid-relaterede bivirkninger anbefales. |
| 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 rhabdomyolyse. | Hvis samtidig administration af voriconazol og statiner, der metaboliseres af CYP3A4, ikke kan undgås, bør det overvejes at reducere statin-dosis. |
| Sulfonylurinstof (herunder men ikke begrænset til: tolbutamid, glipizid, glyburid)*[CYP2C9 substrater]* | Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationerne af sulfonylurinstof og forårsage hypoglykæmi. | Omhyggelig monitorering af blodglucose anbefales. Dosisreduktion af sulfonylurinstof bør overvejes.  |
| Vinkaalkaloider (herunder men ikke begrænset til: vincristin og vinblastin)*[CYP3A4 substrate]* | Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationerne 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 *in vitro* viser at voriconazol kan hæmme metaboliseringen af HIV-proteasehæmmerne 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-nucleosid reverse transcriptase-hæmmere (NNRTI) (herunder men ikke begrænset til: delavirdin, nevirapin)\**[CYP3A4 substrater, hæmmere eller CYP450 induktorer]* | Ikke undersøgt klinisk. Studier *in vitro* 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 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 Cmax ↑ 18 %Voriconazol AUCτ ↑ 23 % | Ingen dosisjustering  |
| Digoxin (0,25 mg QD)*[P-gp substrat]* | Digoxin Cmax ↔Digoxin AUCτ ↔ | Ingen dosisjustering |
| Indinavir (800 mg TID)*[CYP3A4 hæmmer og substrat]* | Indinavir Cmax ↔Indinavir AUCτ ↔Voriconazol Cmax ↔Voriconazol AUCτ ↔ | Ingen dosisjustering |
| MacrolidantibiotikaErythromycin (1 g BID)*[CYP3A4 hæmmer]*Azithromycin (500 mg QD) | Voriconazol Cmax and AUCτ ↔Voriconazol Cmax and AUCτ ↔Voriconazols virkning på både erythromycin og azithromycin er ukendt. | Ingen dosisjustering  |
| Mycophenolsyre (1 g enkeltdosis) *[UDP-glucuronyl­transferasesubstrat]* | Mycophenolsyre Cmax ↔Mycophenolsyre AUCt ↔ | Ingen dosisjustering |
| KortikosteroiderPrednisolon (60 mg enkeltdosis) *[CYP3A4 substrat]* | Prednisolon Cmax ↑ 11 %Prednisolon AUC0-∞ ↑ 34 % | Ingen dosisjusteringPatienter, der er ilangtidsbehandling medvoriconazol ogkortikosteroider (inklusiveinhalerede kortikosteroider,f.eks. budesonid og intranasalekortikosteroider), skalomhyggeligt monitoreres forbinyrebarkdysfunktion, bådeunder behandlingen, og nårvoriconazol seponeres (se pkt.4.4). |
| Ranitidin (150 mg BID)*[øger gastrisk pH]* | Voriconazol Cmax and AUCτ ↔ | Ingen dosisjustering |

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brug af voriconazol til gravide kvinder.

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

Voriconazole "Fresenius Kabi" 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 prævention under behandlingen.

Amning

Udskillelsen af voriconazol i modermælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved initiering af behandling med Voriconazole "Fresenius Kabi".

Fertilitet

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Voriconazol kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i moderat grad. Det kan forårsage forbigående og reversible ændringer af synet, herunder sløret syn, ændret/forøget visuel perception og/eller fotofobi. Patienter bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de får 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 patienter i kliniske studier og yderligere 270 i profylaksestudier). Databasen 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 synsnedsættelse, pyreksi, udslæt, opkastning, kvalme, diarré, hovedpine, perifere ødemer. Abnorme leverfunktionstests, åndedrætsbesvær og abdominalsmerter.

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 1873 voksne fra sammenlagte terapeutiske studier (1603) og profylaksestudier (270) anført efter systemorganklasse i skemaet nedenfor.

Bivirkningsfrekvenser er angivet som: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), 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-klasser** | Meget almindelig ≥1/10 | Almindelig(≥1/100 til <1/10) | Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100) | Sjælden(≥1/10.000 til <1/1000) | Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data) |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | sinusitis | pseudomembra-nøs colitis |  |  |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |  | planocellulærtkarcinom (herunder kutant SCC in situeller morbusBowen)\*,\*\* |  |  |  |
| **Blod- og lymfesystem** |  | agranulocyto-se1, pancyto-peni, trombo-cytopeni2, leukopeni, anæmi | knoglemarvs-svigt, lymfade-nopati, eosinofili | dissemine-ret intravasku-lær koagu-lation |  |
| **Immunsystemet** |  |  | overfølsomhedsreaktioner | anafylaktoid reaktion |  |
| **Det endokrine system** |  |  | binyrebarkinsufficiens, hypotyreose | hypertyreose |  |
| **Metabolisme og ernæring** | perifert ødem | hypoglykæmihypokaliæmihyponatriæmi |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | depression,hallucinationer, angst, søvnløshed, agitation, konfusion |  |  |  |
| **Nervesystemet** | hovedpine | kramper, synkope, tremor, hypertoni3, paræstesi, søvnighed, svimmelhed | hjerneødem, encefalopati4, ekstrapyramidal lidelse5, periferneuropati, ataksi, hypæstesi, dysgeusi | hepatisk encefalopati, Guillain-Barrés syndrom, nystagmus |  |
| **Øjne** | synsnedsættelse6 | retinablødning | sygdom i syns-nerven7, papilødem8, okulugyrisk krise, diplopi, skleritis, blefaritis | optisk atrofi, corneau-klarhed |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | hypakusi, vertigo, tinnitus |  |  |
| **Hjerte** |  | supraventri-kulær arytmi,takykardi, bradykardi  | ventrikulær flimren, ventri-kulære ekstra-systoler, ventri-kulær takykardi, forlænget QT-interval i ekg, supraventriku-lær takykardi  | torsades depointes, kompletAV-blok,grenblok, nodal arytmi |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | hypotension, flebitis | thromboflebitis, lymfangitis |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | åndedræts-besvær9 | akut respiratory distress-syndrom, lungeødem |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | diarré,opkastning, abdominal-smerter,kvalme | keilit, dys-pepsi, obsti-pation, gingi-vitis  | peritonitis, pankreatitis, hævet tunge, duodenitis, gastroenteritis, glossitis |  |  |
| **Lever og galdeveje** | abnorme leverfunk-tionsvær-dier | icterus, kolestatisk icterus, hepatitis10 | leversvigt, hepatomegali, kolecystitis, cholelithiasis |  |  |
| **Hud og subkutane væv** | udslæt | eksfoliativdermatitis, alopeci, makulo-papuløst hudud-slæt, pruritus, erytem, fototoksicitet\*\* | Stevens-John-sons syndrom8, purpura, urticaria, allergisk dermatitis, papuløst hududslæt, makuløst hududslæt, eksem | toksisk epidermal nekrolyse8, lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)8, angioø-dem, aktinisk keratose\*, pseudopor-fyri, erythema multiforme, psoriasis, me-dicinudslæt | kutan lupus erythema-tosus\*, efelider\*, lentigo\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | rygsmerter | artritis, periostitis\*, \*\* |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | akut nyresvigt, hæmaturi | nekrose i nyretubuli, proteinuri, nefritis |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-****stedet** | pyreksi | brystsmerter, ansigtsø-dem11, asteni, kulderystelser | reaktioner på infusionsstedet, influenzalig- nende sygdom |  |  |
| **Undersøgelser** |  | forhøjet serumkreatinin | forhøjet serumcarbamid, forhøjet kolesterol i blodet |  |  |

\* Bivirkninger rapporteret 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 akatisi 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 synsskarphed, synsklarhed, synsfeltdefekt, øjenflydere og xanthopsi) meget almindeligt. Disse former for synsnedsættelse er forbigående og fuldt reversible 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 behandling 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 reversible 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 anden medicin. Sværhedsgraden af størstedelen af udslættene var mild til moderat. Patienter 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 voriconazol (se pkt. 4.4).

Hvis en patient udvikler udslæt, bør de monitoreres nøje, og voriconazol skal 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 voriconazol i gennem længere tid. Mekanismen er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

*Leverfunktionsprøver*

I voriconazols kliniske program var den samlede incidens af transferasestigninger > 3xULN (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 abnorme leverfunktions­prøver blev normale igen under behandlingen enten med eller uden dosisjustering, herunder afbrydelse af behandling.

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

*Infusionsrelaterede reaktioner*

Under intravenøs infusion af voriconozol hos raske frivillige forsøgspersoner er der set tilfælde af anafylaktoid-lignende reaktioner herunder rødmen, feber, svedtendens, takykardi, trykken for brystet, dyspnø, mathedsfølelse, 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 allogen HSCT, uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion (IFI), 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 studielægemidlet 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: Lysoverfølsomhedsreaktion (1), arytmi (1), pancreatitis (1), forhøjet serum-bilirubin (1), forhøjet antal leverenzymer (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](http://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 for voriconazol.

Voriconazol hæmodialyseres med en clearance på 121 ml/min. Det intravenøse vehikel, hydroxypropylbetadex, hæmodialyseres med en clearance på 37,5 ± 24 ml/min. Ved overdosering kan hæmodialyse muligvis medvirke til af fjerne voriconazol og hydroxypropylbetadex fra kroppen.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk brug – triazolderivater, ATC-kode: J02AC03.

 Virkningsmekanisme

Voriconazol er et antimykotika af triazolgruppen. Voriconazols primære virkningsmåde er hæmning af fungal cytochrom P-450-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 antigungale virkning af vorico­nazol. Voriconazol har vist sig mere selektiv for fungale cytochrom P-450 enzymsystemer end over for forskellige mammale cytochrom P-450 enzymsystemer.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske relationer

I 10 kliniske studier var medianen for gennemsnitlige og maksimale plasmakoncentrationer hos individuelle forsøgspersoner personer 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 plasma voriconazolkoncentrationer 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. marneffei, 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.

Breakpoints

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 koncentrations (MIC)-værdier 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 forholdsmæssigt højere end hos fluconazol-følsomme isolater. Alle forsøg på at bestemme *Candida* til arts-niveau skal derfor gøres. 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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Antimykotiske midler** | **MIC grænseværdi (mg/L)** | **Kommentarer til I kategorien** |
| **≤S (følsom)** | **>R (resistent)** | **ATU** | 4 mg/kg iv to gange daglig |
| ***Candida arter 1*** |
| *Candida albicans2* | 0,06 | 0,25 | - |
| *Candida dubliniensis2* | 0,06 | 0,25 | - |
| *Candida tropicalis2* | 0,125 | 0,125 | - |
| *Candida parapsilosis2* | 0,125 | 0,125 | - |
| *Candida glabrata* | Utilstrækkelig evidens | - |
| *Candida krusei* | Utilstrækkelig evidens | - |
| *Candida guiliermondii3* | Utilstrækkelig evidens | - |
| *Cryptococcus neoformans* | Utilstrækkelig evidens | - |
| *Ikke artsrelaterede grænseværdier for Candida4* | Utilstrækkelig evidens |  |
| ***Aspergillus arter 5*** | - |
| *A. flavus6* | Utilstrækkelig evidens | - |
| *A. fumigatus* | 1 | 1 | 27 |
| *A. nidulans* | 1 | 1 | 27 |
| *A. niger6* | Utilstrækkelig evidens | - |
| *A. terreus6* | Utilstrækkelig evidens | - |
| *Ikke artsrelaterede grænseværdier8* | Utilstrækkelig evidens | - |
| 1 For Candida I kategorien er introduceret for at anerkende at den øgede eksponering opnået ved iv dosering er tilstrækkelig (potentielt bekræftet ved TDM). Der er ikke nok information tilgængelig vedrørende respons overfor voriconazol ved infektioner forårsaget af Candida isolater med højere MIC’er.2 Stammer med MIC-værdier over S/I grænseværdi er sjældne og endnu ikke rapporteret. Identifikation og antimikrobiel følsomhedstest af sådanne isolater skal gentags og hvis resultatet kan bekræftes, sendes isolatet til et referencelaboratorium. Indtil der er evidens vedrørende klinisk respons for bekræftede isolater med MIC over den nuværende grænseværdi for resistens, skal de rapporteres resistente. Et klinisk respons på 76% var opnået ved infektioner forårsaget af arterne anført nedenfor, når MIC’er var lavere eller lig med de epidemiologiske cut-offs. Derfor betragtes wild type populationer af C.albicans, C.dubliniensis, C. parapsilosis og C. tropicalis som følsomme.3ECOFF’er for disse arter er generel højere end for C. albicans. 4Ikke artsrelaterede grænseværdier er blevet bestemt hovedsagelig baseret på PK/PD data og er uafhængige af MIC fordeling af specifikke Candida arter. De er kun til brug for organismer, der ikke har specifikke grænseværdier. 5Azolmonitorering igennem koncentrationer i patienter behandlet for svampeinfektion er anbefalet.6ECOFF’er for disse arter er generelt en dobbeltfortynding højere end for A. fumigatus. 7Rapporter som R med følgende kommentar: "I nogle kliniske situationer (non-invasive infektionsformer) kan voriconazol anvendes forudsat at tilstrækkelig eksponering er sikret".8Ikke artsrelaterede grænseværdier er ikke fastlagt.  |

Klinisk erfaring

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

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

Voriconazol har *in vitro* fungicidaktivitet 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 sås tilfredsstillende overordnet respons (fuldstændig 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. Overlevelsesraten efter 84 dage var for voriconazol statistisk signifikant højere end for komparatoren, og der sås 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 sås 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

Effekten 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 gennemsnitlige 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 studiemedicinen, 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 (EOT). Patienter, som ikke blev vurderet 12 uger efter endt behandling (EOT), 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 (EOT eller 2, 6 eller 12 uger efter EOT) havde voriconazol og amphotericin B efterfulgt af fluconazol en succesfuld responsrate på henholdsvis 65 % og 71 %. Den forsøgsansvarliges vurdering af succesfuldt resultat på et hvilket som helst af disse tidspunkter er vist i skemaet nedenfor:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Tidspunkt*** | ***Voriconazol******(N=248)*** | ***Amphotericin*** ***B → fluconazol (N=122)*** |
| ***EOT*** | ***178 (72%)*** | ***88 (72%)*** |
| ***2 uger efter EOT*** | ***125 (05%)*** | ***62 (51%)*** |
| ***6 uger efter EOT*** | ***104 (42%)*** | ***55 (45%)*** |
| ***12 uger efter EOT*** | ***104 (42%)*** | ***51 (42%)*** |

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 effektiv. Succesrigt respons er set hos 24 patienter (15 med fuldstændigt, 9 med delvist respons). I fluconazol-resistente ikke *albicans* arter er et succesfuldt resultat set hos 3/3 *C. krusei* (fuldstændigt respons) og 6/8 *C. glabrata* (5 med fuldstændigt, 1 med delvist respons) infektioner. 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 voriconazolbehandling 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 sås et succesrigt respons 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 HSC-transplanterede patienter uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion

Voriconazol blev sammenlignet med itraconazol som primær profylakse i et åbent, komparativt multicenterstudie hos voksne og unge, der havde fået allogen HSCT uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion. Succeskriteriet blev defineret som evnen til at fortsætte profylakse med studielægemidlet 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 patienter, der havde fået allogen HSCT, hvoraf 45% havde AML. 58% af alle patienter blev underlagt myeloablative konditioneringsregimer. Profylakse med studielægemidlet blev påbegyndt umiddelbart efter HSCT: 224 fik voriconazol, og 241 fik itraconazol. Medianvarigheden af profylaksen med studielægemidlet var 96 dage for voriconazol og 68 dage for itraconazol i MITT-gruppen.

Tabellen nedenfor viser succesrater og andre sekundære effektmål:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studiets effektmål** | **Voriconazoln=224** | **Itraconazoln=241** | **Forskel i andele og 95% konfidensinterval (CI)**  | **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 studielægemiddel | 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 studielægemiddel | 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 gennembrudsraten 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 (CI)** |
| 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 (CI)** |
| 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 HSC-transplanterede patienter med forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion

Voriconazol blev undersøgt som sekundær profylakse i et åbent, ikke-komparativt multicenterstudie hos voksne patienter, der havde fået allogen HSCT 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 studielægemidlet 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. Overlevelsesraten 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, heraf fik 164 patienter voriconazol i over 6 måneder.

Pædiatrisk population

53 pædiatriske patienter i alderen 2 til <18 år blev behandlet med voriconazol i to 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 candidaæmi (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), procentsatsen 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 ved EOT 85,7 % (6/7), og for patienter med EC var procentsatsen for det globale respons ved EOT 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, enkeltdosis, 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 daglig 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 forholdsmæssig større stigning i eksponering er set med stigende dosis. Det er estimeret, at en gennemsnitlig stigning i den orale dosis fra 200 mg 2 gange daglig til 300 mg 2 gange daglig fører til en 2,5 gange stigning i eksponering (AUCτ). 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 2 gange daglig dosering indtil steady state plasma voriconazolkoncentrationer, som hos de fleste forsøgspersoner er opnået på dag 6.

Langtids sikkerhed af hydroxypropylbetadex i mennesker er begrænset til 21 dage (250 mg/kg/dag).

Absorption

Voriconazol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration med maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) 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 Cmax og AUCτ blive reduceret med henholdsvis 34 % og 24 %.

Absorptionen af voriconazol påvirkes ikke af ændringer i mavesyrens pH.

Distribution

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* forsøg har vist, at voriconazol metaboliseres via leverens cytokrom P450-isoenzymer CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4.

Den inter-individuelle variabilitet af voriconazols farmakokinetik er høj.

*In vivo* forsøg antyder, at CYP2C19 er signifikant involveret i voriconazols metabolisme. Dette enzym viser genetisk polymorfi. For eksempel forventes det, at 15-20% af asiatiske populationer har nedsat metaboliseringsevne. Blandt kaukasiere og personer af negroid afstamning er prævalensen af personer med nedsat metabo­liserings­evne 3-5 %. Studier hos kaukasiske og japanske raske personer har vist, at personer med nedsat metaboliseringsevne gennemsnitligt har 4 gange højere voriconazol eksponering (AUCτ), 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 antimykotisk 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 udskillelsen af voriconazol.

Farmakokinetik i specielle patientgrupper

Køn

I et oralt flerdosisstudie med raske, unge kvinder var Cmax og AUCτ henholdsvis 83% og 113% højere, end hos raske, unge mænd (18-45 år). I samme studie blev der ikke observeret signifikante ændringer i Cmax og AUCτ mellem raske, ældre mænd og raske, ældre, kvinder (≥ 65 år).

Der var ingen kønsbaserede dosisjusteringer i det kliniske program. Sikkerhedsprofilen og plasmakoncentrationerne, 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 Cmax og AUCτ  henholdsvis 61 % og 86 % højere end hos raske, unge mænd (18-45 år). Der blev ikke observeret nogen signifikante forskelle i Cmax og AUCτ 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 en 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 til børn og unge er baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af data fra 112 immunkompromitterede pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år og 26 immunkompromitterede unge i alderen 12 til <17 år. Multiple intravenøse doser på 3, 4, 6, 7 og 8 mg/kg 2 gange daglig og multiple orale doser (ved anvendelse af pulver til oral suspension) på 4 mg/kg, 6 mg/kg og 200 mg 2 gange daglig, blev evalueret i 3 pædiatriske farmakokinetik-studier. Intravenøs mætningsdosis på 6 mg/kg 2 gange daglig på dag 1 efterfulgt af 4 mg/kg i.v. 2 gange daglig eller oralt 300 mg tablet 2 gange daglig 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 (AUCτ) 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 daglig var sammenlignelig med den for voksne efter intravenøse doser på hhv. 3 mg/kg og 4 mg/kg 2 gange daglig. Den forventede totale eksponering hos børn efter oral vedligeholdelses­behandling på 9 mg/kg (maksimalt 350 mg) 2 gange daglig var sammenlignelig med den for voksne efter oral behandling med 200 mg 2 gange daglig. En 8 mg/kg intravenøs dosis giver en voriconazol­eksponering, 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 deres alder kan den orale biotilgængelighed imidlertid være begrænset. I disse tilfælde anbefales intravenøs administration af voriconazol.

Hos størstedelen af de unge patienter var voriconazoleksponering sammenlignelig med den for voksne i samme dosisregime. Sammenlignet med voksne blev der dog set lavere voriconazol­eksponering 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

Efter et oralt enkeltdosisstudie (200 mg) hos personer med normal nyrefunktion og mild (kreatininclearance 41-60 ml/min) til svært (kreatininclearance <20 ml/min) nedsat nyrefunktion, var voriconazols farmakokinetik ikke signifikant påvirket af den nedsatte nyrefunktion. Voriconazols plasmaproteinbinding var ens i personer med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. Se dosering og monitoreringsanbefalinger i afsnit 4.2 og 4.4.

Den farmakokinetiske profil af hydroxypropylbetadex, en ingrediens i Voriconazole "Fresenius Kabi", har en kort halveringstid på 1-2 timer i patienter med normal nyrefunktion og viste ingen akkumulering som følge af de efterfølgende daglige doser. Størstedelen (>85%) af en 8 g dosis af hydroxypropylbetadex blev elimineret i urinen hos raske mennesker og hos patienter med mild til svært nedsat nyrefunktion. Halveringstiderne var øget over normal værdi med ca. 2, 5 og 6 gange for patienter med henholdsvis mild, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Efterfølgende infusioner hos disse patienter kan resultere i akkumulering af hydroxpropylbetadex, indtil steady-state er opnået. Hydroxypropylbetadex kan fjernes ved hæmodialyse med en clearance på 37,5 ± 24 ml/min.

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 AUCτ ens for personer med moderat levercirrose (Child-Pugh klasse B), der fik en vedligeholdelsesdosis på 100 mg 2 gange daglig, og personer med normal leverfunktion, der fik 200 mg 2 gange daglig. 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**

 Forsøg 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 prækliniske date viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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, gestationsperioden og varigheden af veer, 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 østradiolniveuaer, og er konsistent med det, der er observeret ved andre azol-antimykotika.

Dyrestudier viste ikke nedsat fertilitet hos han- og hunrotter efter eksponeringer svarende til dem, der opnås efter indgift af voriconazol i terapeutiske doser i mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Hydroxypropylbetadex

L-arginin

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

 Voriconazole "Fresenius Kabi" må ikke infunderes i samme dropslange eller kanyle samtidigt med andre intravenøse produkter. Når Voriconazole "Fresenius Kabi"-infusionen er tilendebragt, kan dropslangen anvendes til administration af andre intravenøse produkter.

Blodprodukter og korttidsinfusion af koncentrerede opløsninger af elektrolytter

Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi, hypomagnesæmi og hypocalciæmi bør korrigeres før behandlingen med voriconazol initieres (se pkt. 4.2 og 4.4). Voriconazole "Fresenius Kabi" må ikke gives samtidigt med 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 ordineres Voriconazole "Fresenius Kabi", 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 Voriconazole "Fresenius Kabi".

Voriconazole "Fresenius Kabi" 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 nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnet hætteglas: 3 år.

Kemisk og fysisk i-brug stabilitet af det rekonstituerede produkt er vist i 24 timer ved 2°C-8°C.

Kemisk og fysisk i-brug stabilitet af det fortyndede produkt er vist i 7 dage ved 2°C-8°C.

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

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnede hætteglas: Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 1 × 25 ml klart, farveløst hætteglas type 1 med brombutyl gummiprop og aluminiumhætte med et blåt plastlåg.

20 × 25 ml klart, farveløst hætteglas type 1 med brombutyl gummiprop og aluminiumhætte med et blåt plastlåg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**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. Voriconazol "Fresenius Kabi". 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 kun til éngangsbrug, og ubrugt opløsning skal kasseres. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

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

**Nødvendig mængde af 10 mg/ml Voriconazole "Fresenius Kabi" koncentrat**

|  |  |
| --- | --- |
| **Legemsvægt****(kg)** | **Nødvendig mængde af Voriconazole "Fresenius Kabi" 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) | - | - |

Den rekonstituerede opløsning kan fortyndes med:

* Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning
* Hartmanns infusionsvæske
* 5 % glucose infusionsvæske
* 0,45 % natriumchlorid infusionsvæske

Voriconazol "Fresenius Kabi"s forligelighed med andre fortyndingsmidler end dem, der er nævnt ovenfor eller i pkt. 6.2, er ikke kendt.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi AB

Rapsgatan 7

75174 Uppsala

Sverige

**Repræsentant**

Fresenius Kabi

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 54690

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 22. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. juni 2024