

 23. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Voriconazole ”Sandoz”, filmovertrukne tabletter**

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

 28321

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Voriconazole ”Sandoz”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg voriconazol.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 61,1 mg lactose (som monohydrat).

 Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg voriconazol.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 244,2 mg lactose (som monohydrat).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

 *50 mg filmovertrukne tabletter:*

 Hvide til råhvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, der er mærket med ’50’ på den ene side og er glatte på den anden side.

 Længde: 7,1 ± 0,3 mm

 Tykkelse: 3,5 mm ± 0,30 mm

 *200 mg filmovertrukne tabletter:*

 Hvide til råhvide, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter, der er mærket med ’200’ på den ene side og er glatte på den anden side.

 Længde: 15,9 ± 0,3 mm

 Tykkelse: 6,20 mm ± 0,30 mm

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Voriconazol 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 ”Sandoz” bør fortrinsvis gives til patienter med fremadskridende, muligt livstruende infektioner.

Profylakse af 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 voriconazolbehandling initieres samt under behandlingen (se pkt. 4.4).

 Voriconazole ”Sandoz” findes også som 50 mg og 200 mg filmovertrukne tabletter. Voriconazol findes også som 200 mg pulver til infusionsvæske, opløsning eller som 40 mg/ml pulver til oral suspension, dog ikke med dette handelsnavn.

Behandling

*Voksne*

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

 Detaljeret information om dosisanbefalinger ses i følgende skema:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Intravenøst** | **Oralt** |
| Patienter, der vejer 40 kg og derover\* | Patienter under 40 kg\* |
| **Initialdosis** **(i de første 24 timer)** | 6 mg/kghver 12. time | 400 mghver 12. time | 200 mghver 12. time |
| **Vedligeholdelses-dosis****(efter de første 24 timer)** | 4 mg/kg to gange dagligt | 200 mg to gange dagligt | 100 mg to gange dagligt |

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

 *Behandlingsvarighed*

Behandlingen bør være så kortvarig som mulig afhængigt af patientens kliniske og mykologiske respons. Langvarig eksponering for voriconazol i mere end 180 dage (6 måneder) kræver nøje afvejning af fordele og risici (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Dosisjustering (voksne)*

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

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

Profylaktisk brug: Se nedenfor.

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

Der bør anvendes samme dosering af voriconazol hos disse unge som hos børn, da metaboliseringen af voriconazol kan være mere lig metaboliseringen hos børn end hos voksne.

 Den anbefalede dosering er følgende:

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

NB: Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse hos 112 immunkompromitterede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år og 26 immunkompromitterede unge patienter 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 voriconazoleksponering, der er ca. 2 gange højere end den, der ses ved 9 mg/kg oralt.

 De anbefalede orale børnedoseringer er baseret på studier, hvor voriconazol blev givet som pulver til oral suspension. Bioækvivalens mellem pulver til oral suspension og tabletter er ikke undersøgt i en børnepopulation. Tages den formodede, begrænsede gastroenteriske transittid hos pædiatriske patienter i betragtning, kan absorptionen af tabletter være anderledes hos børn end hos voksne. Derfor anbefales det at bruge den orale suspension til børn i alderen 2 til < 12 år.

*Alle andre unge (12 til 14 år og ≥ 50 kg; 15 til 17 år uanset legemsvægt)*

Voriconazol bør doseres som hos voksne.

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

 Ved utilstrækkeligt patientrespons på behandlingen kan dosis øges i trin på 1 mg/kg (eller 50 mg/trin, hvis den maksimale orale dosis på 350 mg blev anvendt). Hvis patienten ikke tåler behandlingen, kan dosis reduceres i trin på 1 mg/kg (eller 50 mg/trin, hvis den maksimale orale dosis på 350 mg blev anvendt).

Der er ikke foretaget studier af brug hos pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 4.8 og 5.2).

Profylakse hos voksne og børn

Profylaktisk behandling bør iværksættes på dagen for transplantationen og kan administreres i op til 100 dage.

Profylaktisk behandling bør være så kortvarig som mulig med udgangspunkt i risikoen for udvikling af invasive svampeinfektioner (IFI), som defineret ved neutropeni eller immunosuppression. Den må kun fortsættes i op til 180 dage efter transplantationen i tilfælde af fortsat immunosuppression eller *graft versus host*-sygdom (GVHD) (se pkt. 5.1).

*Dosering*

Der anbefales samme doseringsregime til profylakse som til behandling i de respektive aldersgrupper.

Se venligst behandlingstabellerne ovenfor.

*Varighed af profylaktisk behandling*

Der er ikke foretaget tilstrækkelige undersøgelser af sikkerheden og virkningen af brug af voriconazol i mere end 180 dage i kliniske forsøg.

Profylaktisk brug af voriconazol i mere end 180 age (6 måneder) kræver nøje afvejning af fordele og risici (se pkt. 4.4 og 5.1).

Følgende vejledning gælder både behandling og profylakse

*Dosisjustering*

Ved profylaktisk brug frarådes det at justere dosis i tilfælde af manglende effekt eller forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger. I tilfælde af behandlingsrelaterede bivirkninger bør det overvejes at seponere voriconazol og anvende andre antimykotika (se pkt. 4.4 og 4.8).

*Dosisjusteringer i tilfælde af samtidig administration af andre lægemidler*

Phenytoin kan administreres sammen med voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosen af oral voriconazol øges fra 200 mg til 400 mg to gange dagligt (100 mg til 200 mg oralt to gange dagligt hos patienter, der vejer under 40 kg), se pkt. 4.4 og 4.5.

Samtidig brug af voriconazol og rifabutin bør så vidt muligt undgås. Hvis der er tvingende behov for denne kombination, kan vedligeholdelsesdosen af oral voriconazol øges fra 200 mg til 350 mg to gange dagligt (100 mg til 200 mg oralt to gange dagligt hos patienter, der vejer under 40 kg), se pkt. 4.4 og 4.5.

Efavirenz kan administreres sammen med voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosen af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og efavirenz-dosen reduceres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang dagligt. Når behandlingen med voriconazol seponeres, bør den oprindelige dosis af efavirenz genoptages (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke farmakokinetikken af oralt administreret voriconazol. Det er derfor ikke nødvendigt at justere orale doser hos patienter med mild til svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Voriconazol kan fjernes ved hæmodialyse med en clearance på 121 ml/min. En hæmodialysebehandling af 4 timers varighed fjerner ikke så store mængder voriconazol, at det er nødvendigt at justere dosis.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med mild til moderat levercirrose (Child-Pugh A og B) anbefales det at anvende de normale støddoser, hvorimod vedligeholdelsesdosis bør halveres (se pkt. 5.2).

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

Der er begrænsede data vedrørende sikkerheden af voriconazol hos patienter med abnorme leverfunktionsværdier (aspartattransaminase [ASAT], alanintransaminase [ALAT], basisk fosfatase [ALP] eller total bilirubin > 5 gang den øvre normalgrænse).

Voriconazole er blevet forbundet med øgede leverfunktionsværdier og kliniske tegn på leverskade, såsom gulsot, og må kun anvendes hos patienter med svær leverinsufficiens, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko. Patienter med svær leverinsufficiens skal monitoreres nøje for lægemiddeltoksicitet (se pkt. 4.8).

*Pædiatrisk population*

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

Administration

 Voriconazole ”Sandoz” filmovertrukne tabletter skal tages mindst 1 time før eller 1 time efter et måltid.

**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 og phenobarbital, da disse lægemidler sandsynligvis reducerer plasmakoncentrationerne af voriconazol signifikant (se pkt. 4.5).

 Samtidig administration af standarddoser af voriconazol og efavirenz-doser på 400 mg eller højere én gang dagligt er kontraindiceret, da efavirenz i disse doser reducerer plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant hos raske forsøgspersoner. Voriconazol forårsager også signifikante stigninger i plasmakoncentrationen af efavirenz (se pkt. 4.5, for lavere doser se pkt. 4.4).

 Samtidig administration af højdosis-ritonavir (400 mg og derover to gange dagligt), da ritonavir i 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 ”Sandoz” gives til patienter, der er overfølsomme over for andre azoler (se også pkt. 4.8).

 Kardiovaskulære forsigtighedsregler

 Voriconazol har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Hos patienter med risikofaktorer, som f.eks. kardiotoksisk kemoterapi i anamnesen, kardiomyopati, hypokaliæmi og samtidig administration af lægemidler, der kan have været medvirkende årsag, er der set sjældne tilfælde af *torsades de pointes,* hvis de er i behandling med voriconazol. Voriconazol bør indgives med forsigtighed hos patienter med potentielt 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 voriconazolbehandling initieres og under behandlingen (se pkt. 4.2). Der er udført et studie hos raske frivillige forsøgspersoner, hvor effekten af voriconazol i enkeltdoser op til 4 gange den sædvanlige daglige dosis på QTc-intervallet blev undersøgt. Ingen forsøgspersoner oplevede, at intervallet oversteg den potentielt klinisk relevante grænse på 500 msek. (se pkt. 5.1).

 Levertoksicitet

 Der har i kliniske studier været sjældne 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 alvorlige tilgrundliggende sygdomme (først og fremmest malign hæmatologisk sygdom). Forbigående hepatiske reaktioner, herunder hepatitis og gulsot, er set blandt patienter uden andre erkendte risikofaktorer. Leverinsufficiens har som regel været reversibel ved seponering af behandling (se pkt. 4.8).

Monitorering af leverfunktionen

 Patienter, der får Voriconazole ”Sandoz”, skal monitoreres nøje for hepatotoksicitet. Den kliniske behandling bør omfatte laboratorievurdering af leverfunktionen (især ASAT og ALAT) ved opstart af behandling med Voriconazole ”Sandoz” og mindst en gang om ugen i den første behandlingsmåned. Behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig. Hvis det med udgangspunkt i benefit/risk-forholdet besluttes at fortsætte behandlingen (se pkt. 4.2), kan der dog reduceres til månedlig kontrol, hvis der ikke er ændringer i leverfunktionsprøverne.

I tilfælde af markant øgede leverfunktionsværdier bør Voriconazole ”Sandoz” seponeres, medmindre lægen vurderer, at benefit/risk-forholdet tillader fortsat brug.

 Leverfunktionen bør monitoreres hos både børn og voksne.

Alvorlige dermatologiske bivirkninger

* Fototoksicitet

Derudover har voriconazole været forbundet med fototoksicitet, herunder reaktioner som efelider, lentigo og aktinisk keratose samt 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 børn, undgår udsættelse for direkte sollys under behandling med voriconazole. Beskyttelse i form af tøj og solcreme med høj solbeskyttelses­faktor (SPF) bør anvendes ved behov.

* 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, seponering af voriconazole og anvendelse af alternative antimykotika bør overvejes og patienten bør henvises til dermatolog. Hvis behandling med voriconazole fortsættes, bør der udføres systematisk og regelmæssig dermatologisk evaluering med henblik på tidlig påvisning og behandling af præmaligne læsioner. Voriconazole 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-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, ved brug af voriconazol. Hvis patienter udvikler udslæt, bør de monitoreres nøje, og voriconazole afbrydes, hvis læsionen progredierer.

Bivirkninger i binyrerne

Reversible tilfælde af binyreinsufficiens er rapporteret hos patienter, der får azoler, herunder voriconazol. Binyreinsufficiens er rapporteret hos patienter, der fik azoler med eller uden samtidige kortikosteroider. Hos patienter, der får azoler uden kortikosteroider, er binyreinsufficiens relateret til azolers direkte hæmning af steroidgenesen. Hos patienter, der tager kortikosteroider, kan 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 behandlingen, og når voriconazol seponeres (se pkt. 4.5). Patienterne bør instrueres i, at de skal søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de udvikler tegn og symptomer på Cushings syndrom eller binyreinsufficiens.

Langtidsbehandling

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

Planocellulært karcinom i huden (SCC) (herunder kutant SCC *in situ* eller morbus Bowen) er blevet rapporteret i forbindelse med langtidsbehandling med 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 ”Sandoz” 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 Voriconazole ”Sandoz”. Patienter, der behandles med voriconazol, vil ofte være i samtidig behandling med nefrotoksisk medicin og have samtidige tilstande, der kan medføre nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.8).

Monitorering af nyrefunktionen

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

Monitorering af pancreasfunktionen

Patienter, især børn med risikofaktorer for akut pancreatitis (f.eks. nylig kemoterapi, hæmatopoietisk stamcelletransplantation [HSCT]), bør monitoreres tæt under behandling med Voriconazole ”Sandoz”. Kontrol af serumamylase eller -lipase kan overvejes i denne kliniske situation.

Pædiatrisk population

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

* Alvorlige dermatologiske bivirkninger (herunder CSS)

Der er en øget hyppighed af fototoksicitetsreaktioner i den pædiatriske population. Da der er rapporteret om udvikling til planocellulære karcinomer, skal der iværksættes skærpede lysbeskyttende tiltag i denne patientpopulation. Børn, der får lysældningsskader, såsom lentigo eller ephelis, bør undgå solen og gå til dermatologisk kontrol, også efter ophør af behandlingen.

Profylaktisk behandling

I tilfælde af behandlingsrelaterede bivirkninger (hepatotoksicitet, svære hudreaktioner inklusive fototoksicitet og planocellulære karcinomer, svære eller langvarige synsforstyrrelser og periostitis) skal det overvejes at seponere voriconazol og anvende andre antimykotika.

Phenytoin (CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor)

Omhyggelig monitorering af phenytoinniveauerne anbefales ved samtidig administration af phenytoin og 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 efavirenz-dosis bør nedsættes til 300 mg hver 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 ved rifabutin (f.eks. regnbuehindebetændelse) 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 to gange dagligt) bør undgås, medmindre en vurdering af benefit/risk-forholdet for patienten retfærdiggør brugen af voriconazol (se pkt. 4.3 og 4.5).

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

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

Methadon (CYP3A4-substrat)

Hyppig monitorering af bivirkninger og toksicitet i forbindelse med methadon, herunder QTc-forlængelse, anbefales ved samtidig administration af voriconazol, da methadon­niveauerne 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 forhøjelse af gennemsnitligt AUC0-∞ for fentanyl. Hyppig monitorering for opiat-relaterede bivirkninger (herunder monitorering af respirationen i en længere periode) 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 raske forsøgspersoner resulterede i en signifikant stigning i Cmax og AUCτ af 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).

Voriconazole ”Sandoz” indeholder lactose og natrium

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukken tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 plasmakoncentrationerne af voriconazol, og der er potentiale for, at voriconazol øger plasmaniveauerne af 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 gentagen dosering af oral voriconazol 200 mg to gange dagligt indtil steady state. Disse resultater er relevante for andre populationer og administrationsveje.

 Voriconazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidig tager medicin, som er kendt for at forlænge QT-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 hvert farmakokinetisk parameter er baseret på 90 % konfidensinterval af den geometriske gennemsnitlige ratio inden for (↔), under (↓) eller over (↑) grænserne 80-125 %. En asterisk (\*) indikerer en tovejs interaktion. AUCτ, AUCt og AUC0-∞ repræsenterer arealet under kurven over et doseringsinterval hhv. fra nultidspunktet til detekterbare målinger og fra nultidspunktet til uendelighed.

 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 farmakologisk relevans, men som kan være af klinisk interesse på det terapeutiske felt.

| **Lægemiddel*****[Interaktionsmekanisme]*** | **Interaktion****Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)** | **Anbefalinger vedrørende samtidig administration** |
| --- | --- | --- |
| Astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin og terfenadin*[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 (herunder, men ikke begrænset til: phenobarbital, mephobarbital) *[potente CYP450-induktorer]* | Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at carbamazepin og langtidsvirkende benzodiazepiner kan nedsætte plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant. | **Kontraindiceret** (se pkt. 4.3). |
| Efavirenz (en non-nukleosid revers transkriptasehæmmer) *[CYP450-induktor; CYP3A4- hæmmer og -substrat]*Efavirenz 400 mg QD,administreret samtidig med voriconazol 200 mg BID\*Efavirenz 300 mg QD administreret samtidig 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 % | Brug af standarddoser af voriconazol med af efavirenz-doser på 400 mg QD eller højere er **kontraindiceret** (se pkt. 4.3).Voriconazol kan administreres sammen med efavirenz, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg BID, og efavirenz-dosis reduceres til 300 mg QD. Når behandling med voriconazol standses, bør den initiale dosis 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 QD300 mg QD (administreret samtidig med voriconazol 350 mg BID)\*300 mg QD (administreret 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 ved rifabutin (f.eks. regnbuehindebetændelse) 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 højdosis-ritonavir (400 mg og derover BID) er **kontraindiceret** (se pkt. 4.3).Samtidig administration af voriconazol og lavdosis-ritonavir (100 mg BID) bør undgås, medmindre en evaluering af fordele og risici for patienten retfærdiggør anvendelse af voriconazol. |
| Perikon*[CYP450-induktor; P-gp-induktor]*300 mg TID (administreret samtidig med voriconazol 400 mg som 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). |
| Fluconazol (200 mg QD) *[CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmer]* | Voriconazol Cmax ↑ 57 %Voriconazol AUCτ ↑ 79 %Fluconazol Cmax ND Fluconazol AUCτ ND | Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, der vil 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 (administreret samtidig med 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 risiciene. Det anbefales, at plasmakoncentrationerne 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 afvoriconazol. |
| Glasdegib*[CYP3A4-substrat]* | Selvom det ikke er undersøgt,øger voriconazol sandsynligvisplasmakoncentrationerne afglasdegib og dermed risikoenfor 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 plasmakoncentrationerneaf tyrosinkinasehæmmere,der metaboliseres af CYP3A4. | Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales det at reducere dosis af tyrosinkinasehæmmeren samt tæt klinisk monitorering (sepkt 4.4). |
| AntikoagulantiaWarfarin (30 mg enkeltdosis, 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 gange.Selvom 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 antikoagulationstest anbefales, og dosis af antikoagulantia bør tilsvarende justeres. |
| Ivacaftor[CYP3A4-*substrat*] | Selv om det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerneaf ivacaftor med risiko for flere bivirkninger. | Det anbefales at reducere dosisaf ivacaftor. |
| Benzodiazepiner *[CYP3A4-substrater]*Midazolam (0,05 mg/kgi.v. enkeltdosis)Midazolam (7,5 mg oralenkeltdosis)Andre benzodiazepiner (herunder, men ikke begrænset til: triazolam, alprazolam) | I et uafhængigt, publiceretstudie,Midazolam AUC0−∞ ↑ 3,7 gangeI et uafhængigt, publiceretstudie,Midazolam Cmax ↑ 3,8 gangeMidazolam AUC0−∞ ↑ 10,3 gangeSelvom det ikke er undersøgt klinisk, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af benzodiazepiner, der metaboliseres af CYP3A4, hvilket medfører forlænget sedativ virkning. | Dosisreduktion af benzodiazepiner bør overvejes. |
| Immunosuppressiva*[CYP3A4-substrater]*Sirolimus (2 mg enkeltdosis)Everolimus*[også P-gP-substrat]*Ciclosporin (hos stabile nyretransplanterede patienter, der er i kronisk ciclosporinbehandling)Tacrolimus (0,1 mg/kg enkeltdosis) | I et uafhængigt publiceret studie,Sirolimus Cmax ↑ 6,6 gange Sirolimus AUC0−∞ ↑ 11 gangeSelvom det ikke er undersøgt,er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af everolimus signifikant.Ciclosporin Cmax ↑ 13 % Ciclosporin AUCτ ↑ 70 %Tacrolimus Cmax ↑ 117 % Tacrolimus AUCτ ↑ 221 % | Samtidig administration af voriconazol og sirolimus er **kontraindiceret** (se pkt. 4.3).Samtidig administration afvoriconazol og everolimus frarådes, eftersom voriconazol forventes at øgekoncentrationen af everolimussignifikant (se pkt. 4.4).Når voriconazolbehandling startes hos patienter, der allerede får ciclosporin, anbefales det, at ciclosporindosis halveres, og at ciclosporinkoncentrationerne monitoreres nøje. Forhøjede ciclosporinkoncentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet. Når voriconazol seponeres, skal ciclosporin­koncentrationerne monitoreres nøje, og dosis om nødvendigt justeres.Når voriconazolbehandling startes hos patienter, der allerede får tacrolimus, anbefales det, at tacrolimusdosis reduceres til en tredjedel af den oprindelige dosis, og at tacrolimuskoncentrationerne monitoreres nøje. Forhøjede tacrolimuskoncentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet. Når voriconazol seponeres, skal tacrolimus­koncentrationerne monitoreres nøje, og dosis om nødvendigt justeres. |
| Langtidsvirkende opiater*[CYP3A4-substrater]*Oxycodon (10 mg enkeltdosis) | I et uafhængigt publiceret studie,Oxycodon Cmax ↑ 1,7 gange Oxycodon AUC0−∞ ↑ 3,6 gange | Dosisreduktion af oxycodon og andre langtidsvirkende opiater, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. hydrocodon), bør overvejes. Hyppig monitorering for opiatrelaterede 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 for methadonrelaterede bivirkninger og toksicitet, herunder forlængelse af QTc- intervallet, anbefales. Dosisreduktion af methadon kan være nødvendig. |
| Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID’er) *[CYP2C9-substrater]*Ibuprofen (400 mg enkeltdosis)Diclofenac (50 mg enkeltdosis) | 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’er kan være 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 voriconazolbehandling startes hos patienter, der allerede får omeprazoldoser på 40 mg eller derover, anbefales det, at omeprazoldosis 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 for bivirkninger relateret til oral antikonception udover bivirkninger relateret til voriconazol anbefales. |
| Korttidsvirkende opiater*[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 opiater, hvis struktur ligner alfentanils, og som metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. sufentanil). Udvidet og hyppig monitorering for vejrtrækningsdepression og andre opiatrelaterede bivirkninger anbefales. |
| Statiner (f.eks. lovastatin) *[CYP3A4-substrater]* | Selvom det ikke er undersøgt klinisk, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationerne af statiner, der metaboliseres af CYP3A4, og føre til rabdomyolyse. | Hvis samtidig administration af voriconazol og statiner, dermetaboliseres af CYP3A4, ikke kan undgås, det bør overvejes at reducere statindosis. |
| Sulfonylurinstoffer (herunder, men ikke begrænset til: tolbutamid, glipizid, glyburid) *[CYP2C9-substrater]* | Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationerne af sulfonylurinstoffer og forårsage hypoglykæmi. | Omhyggelig monitorering af blodglucose anbefales. Dosisreduktion af sulfonylurinstoffer bør overvejes. |
| Vinkaalkaloider (herunder, men ikke begrænset til: vincristin og vinblastin)*[CYP3A4-substrater]* | Selvom det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider og forårsager 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-proteasehæmmere, og metaboliseringen af voriconazol kan også blive hæmmet af hiv-proteasehæmmere. | Omhyggelig monitorering for enhver forekomst af lægemiddeltoksicitet og/eller mangel på effekt og dosisjustering kan blive nødvendig. |
| Andre non-nukleoiside revers transkriptasehæmmere (NNRTI’er) (herunder, men ikke begrænset til: delavirdin, nevirapin) \**[CYP3A4-substrater og -hæmmere eller CYP450-induktorer]* | Ikke undersøgt klinisk. Studier *in vitro* viser, at metaboliseringen af voriconazol kan blive hæmmet af NNRTI’er, og voriconazol kan hæmme metaboliseringen af NNRTI’er. Disse fund vedrørende efavirenz’ virkning på voriconazol tyder på, at metaboliseringen af voriconazol kan blive induceret af NNRTI’er. | Omhyggelig monitorering for enhver forekomst af lægemiddeltoksicitet og/eller mangel på effekt og dosisjustering kan blive nødvendig. |
| Tretinoin*[CYP3A4-substrat]* | Selvom det ikke er undersøgt,kan voriconazol øge koncentrationerneaf tretinoin og dermedrisikoen 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, der 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 |
| MakrolidantibiotikaErythromycin (1 g BID) *[CYP3A4-hæmmer]*Azithromycin (500 mg QD) | Voriconazol Cmax og AUCτ ↔Voriconazol Cmax og AUCτ ↔Voriconazols virkning på både erythromycin og azithromycin er ukendt. | Ingen dosisjustering |
| Mycophenolsyre (1 g enkeltdosis)*[UDP-glucuronyl-transferasesubstrat]* | 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 og AUCτ↔ | Ingen dosisjustering |
| Flucloxacillin *[CYP450-induktor]* | Der er rapporteret om signifikant lavere plasmakoncentrationer af voriconazol. | Hvis samtidig administration af voriconazol og flucloxacillin ikke kan undgås, skal der kontrolleres for potentielt nedsat virkning af voriconazol (f.eks. ved terapistyring). Det kan være nødvendigt at øge dosis af voriconazol. |

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Voriconazole ”Sandoz” til gravide kvinder.

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

Voriconazole ”Sandoz” 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 skal altid anvende sikker kontraception under behandlingen.

Amning

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

Fertilitet

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

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

 Ingen mærkning

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

**4.8 Bivirkninger**

 Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

 De hyppigst rapporterede bivirkninger var synsnedsættelse, pyreksi, udslæt, opkastning, kvalme, diarré, hovedpine, perifere ødemer, abnorme leverfunktionsværdier, åndenød og abdominalsmerter.

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

 Liste over bivirkninger i tabelform

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

 Hyppighedskategorierne er angivet som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

 Bivirkninger rapporteret hos personer, der fik voriconazol:

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Almindelig | Sinuitis |
| Ikke almindelig | Pseudomembranøs colitis |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)** |
| Almindelig | Planocellulært karcinom (herunder kutant SCC in situ eller morbus Bowen)\*,\*\* |
| **Blod og lymfesystem** |
| Almindelig | Agranulocytose1, pancytopeni, thrombocytopeni2, leukopeni, anæmi |
| Ikke almindelig | Knoglemarvssvigt, lymfadenopati, eosinofili |
| Sjælden | Dissemineret intravaskulær koagulation |
| **Immunsystemet** |
| Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Sjælden | Anafylaktoid reaktion |
| **Det endokrine system** |
| Ikke almindelig | Binyrebarkinsufficiens, hypotyreose |
| Sjælden | Hypertyreose |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Meget almindelig | Perifere ødemer |
| Almindelig | Hypoglykæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Almindelig | Depression, hallucinationer, angst, søvnløshed, agitation,konfusion |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Kramper, tremor, paræstesi, hypertoni3, døsighed, synkope, svimmelhed |
| Ikke almindelig | Hjerneødem, encefalopati4, ekstrapyramidale forstyrrelser5, perifer neuropati, ataksi, hypæstesi, dysgeusi |
| Sjælden | Hepatisk encefalopati, Guillain-Barrés syndrom, nystagmus |
| **Øjne** |
| Meget almindelig | Synsnedsættelse6 |
| Almindelig | Retinablødning |
| Ikke almindelig | Okulogyrisk krise, sygdom i synsnerven7, papilødem8, skleritis, blefaritis, diplopi |
| Sjælden | Optisk atrofi, opacitas corneae |
| **Øre og labyrint** |
| Ikke almindelig | Hypoacusis, vertigo, tinnitus |
| **Hjerte** |
| Almindelig | Supraventrikulær arytmi, takykardi, bradykardi |
| Ikke almindelig | Ventrikelflimren, ventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulær takykardi, ventrikulær takykardi, forlænget QT-interval i EKG |
| Sjælden | Torsades de pointes, komplet AV-blok, grenblok, nodal arytmi |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig | Hypotension, flebitis |
| Ikke almindelig | Tromboflebitis, lymfangitis |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Meget almindelig | Åndedrætsbesvær9 |
| Almindelig | Akut respiratorisk distress-syndrom, lungeødem |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig | Abdominalsmerter, kvalme, opkastning, diarré |
| Almindelig | Dyspepsi, obstipation, cheilitis, gingivitis |
| Ikke almindelig | Pancreatitis, duodenitis, glossitis, tungeødem, gastroenteritis, peritonitis |
| **Lever og galdeveje** |
| Meget almindelig | Abnorme leverfunktionsværdier |
| Almindelig | Ikterus, kolestatisk ikterus, hepatitis10 |
| Ikke almindelig | Leversvigt, hepatomegali, cholecystitis, cholethiasis |
| **Hud og subkutane væv** |
| Meget almindelig | Udslæt |
| Almindelig | Eksfoliativ dermatitis, makulopapuløst hududslæt, pruritus, alopeci, erytem, fototoksicitet\*\* |
| Ikke almindelig | Stevens-Johnsons syndrom8, urticaria, allergisk dermatitis, makuløst hududslæt, papuløst hududslæt, purpura, eksem |
| Sjælden | Toksisk epidermal nekrolyse8, erythema multiforme, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)8, angioødem, psoriasis, aktinisk keratose\*, pseudoporfyri, medicinudslæt |
| Ikke kendt | Kutan lupus erythematosus\*, efelider\*, lentigo\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig | Rygsmerter |
| Ikke almindelig | Artritis, periostitis\*,\*\* |
| **Nyrer og urinveje** |
| Almindelig | Akut nyresvigt, hæmaturi |
| Ikke almindelig | Nekrose i nyretubuli, proteinuri, nefritis |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Meget almindelig | Pyreksi |
| Almindelig | Brystsmerter, ansigtsødem11, asteni, kulderystelser |
| Ikke almindelig | Influenzalignende sygdom, reaktioner på infusionsstedet |
| **Undersøgelser** |
| Almindelig | Forhøjet serumkreatinin |
| Ikke almindelig | Forhøjet serumcarbamid, forhøjet kolesterol i blodet |

\*Bivirkninger set efter markedsføring

\*\* Hyppighedskategorien er baseret på et observationsstudie med anvendelse af faktiske data fra

sekundære datakilder i Sverige

1 Inkluderer febril neutropeni og neutropeni.

2 Inkluderer immun trombocytopenisk purpura.

3 Inkluderer nakkestivhed og tetani.

4 Inkluderer hypoksisk-iskæmisk encefalopati og metabolisk encefalopati.

5 Inkluderer 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, lyscirkler, 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 indvirkning på retinafunktionen, forårsagede voriconazol nedsat svingningsbredde af kurveformerne på elektroretinografi (ERG). ERG måler elektriske impulser i retina. ERG-ændringerne progredierede ikke i løbet af 29 dages behandling og var fuldt reversible ved seponering af voriconazol.

Efter markedsføringen er der 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 flere andre lægemidler. Sværhedsgraden af størstedelen af udslættene var mild til moderat. Patienterne har udviklet svære kutane bivirkninger (SCARs), 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 Voriconazole ”Sandoz” (se pkt. 4.4).

Hvis en patient udvikler udslæt, bør vedkommende monitoreres nøje, og Voriconazole ”Sandoz” bør seponeres, hvis læsionen progredierer. Lysfølsomhedsreaktioner som efelider, lentigo og aktinisk keratose er rapporteret, især under langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om planocellulære hudkarcinomer (herunder kutant SCC *in situ* eller morbus Bowen) hos patienter, der var i langvarig behandling med voriconazol. Mekanismen bag denne reaktion er ikke fastlagt (se pkt. 4.4).

*Leverfunktionsprøver*

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

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

*Profylaktisk behandling*

I et komparativt multicenterstudie med åben behandling mhp. en sammenligning af voriconazol og itraconazol som primær profylakse i forbindelse med allogen HSCT hos voksne og unge uden forinden påvist eller formodet IFI, blev der rapporteret om permanent seponering af voriconazol på grund af uønskede hændelser (AE'er) hos 39,3 % af de forsøgsdeltagere, der fik voriconazol, og hos 39,6 % af forsøgsdeltagerne i itraconazol-armen. Under behandlingen opstod der leverrelaterede AE’er, som resulterede i permanent seponering af studielægemidlet hos 50 voriconazolbehandlede forsøgsdeltagere (21,4 %) og hos 18 itraconazolbehandlede forsøgsdeltagere (7,1 %),

*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 serumbilirubin (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 i form af fotofobi, der varede 10 minutter, blev rapporteret.

 Der er ingen kendt antidot mod voriconazol.

 Voriconazol hæmodialyseres med en clearance på 121 ml/min. Ved overdosering kan hæmodialyse muligvis medvirke til af fjerne voriconazol fra kroppen.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

 Virkningsmekanisme

Voriconazol er et antimykotikum af triazolgruppen. Voriconazols primære virkningsmekanisme 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 korrelerer med det efterfølgende tab af ergosterol i den fungale cellemembran og kan være ansvarlig for den antifungale virkning af voriconazol. Voriconazol har vist sig mere selektiv over for fungale cytochrom P-450-enzymsystemer end over for forskellige mammale cytochrom P-450-enzymsystemer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I 10 kliniske studier var medianen for gennemsnitlige og maksimale plasmakoncentrationer hos individuelle forsøgspersoner på tværs af studierne henholdsvis 2.425 ng/ml (inter-kvartil fra 1.193 til 4.380 ng/ml) og 3.742 ng/ml (inter-kvartil fra 2.027 til 6.302 ng/ml). En positiv sammenhæng mellem middel, maksimal og minimal plasmavoriconazolkoncentration og effekt i kliniske studier blev ikke fundet, og dette forhold er ikke undersøgt i profylaktiske studier.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske analyser af data fra kliniske forsøg identificerede positiv forbindelse mellem plasmavoriconazolkoncentrationer og både abnorme leverfunktionsværdier og synsforstyrrelser. Dosisjustering er ikke blevet undersøgt i profylaktiske studier.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voriconazol udviser bredspektret antimykotisk aktivitet *in vitro* med antimykotisk styrke over for *Candida-*arter (herunder fluconazolresistent *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 fremkommende svampepatogener, herunder *Scedosporium* eller *Fusarium,* som har begrænset følsomhed over for eksisterende svampemidler.

Der er påvist klinisk virkning (defineret som delvist eller fuldstændigt respons) 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 enten 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.

Der er påvist *in vitro-*aktivitet over for følgende patogener, men den kliniske betydning er ukendt: *Curvularia* spp. og *Sporothrix* spp.

Grænseværdier

Der bør indhentes prøver til svampekultur og andre relevante laboratorieprøver (serologi, histopatologi) før behandling for at isolere og identificere de kausative organismer. Behandling kan startes, før resultaterne af kulturbestemmelsen og andre laboratorieundersøgelser foreligger; imidlertid skal den antiinfektive behandling justeres i overensstemmelse med disse resultater, når de bliver tilgængelige.

De arter, der oftest forårsager infektioner hos mennesker, omfatter *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* og *C. krusei*, der alle typisk hæmmes ved MIC-værdier (minimal inhibitory concentration) under 1 mg/l voriconazol.

*In vitro-*aktiviteten af voriconazol over for *Candida*-arter er dog ikke ensartet. For fluconazol-resistente isolater af *C. glabrata* gælder specifikt, at MIC-værdierne af voriconazol er proportionelt højere end ved fluconazol-følsomme isolater. Alle forsøg på at identificere *Candida* på artsniveau skal derfor gøres. Hvis der foreligger en antimykotisk følsomhedstest, kan MIC-værdierne tolkes ved at anvende de grænseværdikriterier, der er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing(EUCAST).

EUCAST-grænseværdier

|  |  |
| --- | --- |
| **Candida- og Aspergillus-arter** | **MIC-grænseværdi (mg/l)** |
| **≤ S (følsom)** | **> R (resistent)** |
| *Candida albicans1* | 0,06 | 0,25 |
| *Candida dubliniensis1* | 0,06 | 0,25 |
| *Candida glabrata* | Utilstrækkelig evidens | Utilstrækkelig evidens |
| *Candida krusei* | Utilstrækkelig evidens | Utilstrækkelig evidens |
| *Candida parapsilosis1* | 0,125 | 0,25 |
| *Candida tropicalis1* | 0,125 | 0,25 |
| *Candida guilliermondii2* | Utilstrækkelig evidens | Utilstrækkelig evidens |
| Ikke artsrelaterede grænseværdier for *Candida3* | Utilstrækkelig evidens | Utilstrækkelig evidens |
| *Aspergillus fumigatus4* | 1 | 1 |
| *Aspergillus nidulans4* | 1 | 1 |
| *Aspergillus flavus* | Utilstrækkelig evidens5 | Utilstrækkelig evidens5 |
| *Aspergillus niger* | Utilstrækkelig evidens5 | Utilstrækkelig evidens5 |
| *Aspergillus terreus* | Utilstrækkelig evidens5 | Utilstrækkelig evidens5 |
| *Ikke-artsrelaterede grænseværdier6* | Utilstrækkelig evidens | Utilstrækkelig evidens |
| 1 Stammer med MIC-værdier højere end følsomheds-/intermediær-grænseværdien er sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikationtests og antimykotiske følsomhedstests på disse isolater skal gentages, og såfremt resultatet bekræftes, skal isolatet sendes til et referencelaboratorium. Indtil der er evidens vedrørende klinisk respons for bekræftede isolater med MIC over den aktuelle grænseværdi for resistens, bør de rapporteres som værende resistente. Der blev opnået et klinisk respons på 76% for infektioner forårsaget af nedennævnte arter, når MIC-værdierne var lavere eller lig med de epidemiologiske cut-off-værdier. Vildtype populationer af *C. albicans*, *C. dubliniensis, C. parapsilosis og C. tropicalis* anses derfor for følsomme.2 Ikke-artsrelaterede grænseværdier er primært blevet bestemt på baggrund af farmakokinetiske/farmakodynamiske data og er uafhængige af fordelingen af MIC for specifikke arter. De skal kun anvendes for organismer, som ikke har specifikke grænseværdier.2 De epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFF) for disse arter er generelt højere end for *C. albicans.*3 Ikke-artsrelaterede grænseværdier er primært bestemt på basis af de farmakokinetiske/farmakodynamiskedata, og er uafhængige af MIC-fordelingerne af specifikke *Candida*-arter. De skal kun anvendes fororganismer, der ikke har specifikke grænseværdier.4 ATU (Area of Technical Uncertainty) er 2. Rapporteres som R med følgende kommentar: "I noglekliniske situationer (ikke-invasive infektionsformer) kan voriconazol anvendes, såfremt der sikrestilstrækkelig eksponering".5 ECOFF-værdierne for disse arter er generelt en tofolds fortynding højere end for *A. fumigatus.*6 Der er ikke fastlagt ikke-artsrelaterede grænseværdier. |

Klinisk erfaring

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

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

Voriconazol har fungicid *in vitro-*aktivitet over for *Aspergillus* spp. Der er påvist bedre effekt og overlevelse med voriconazol versus konventionel amphotericin B til primær behandling af akut invasiv aspergillose i et åbent, randomiseret multicenterstudie med 277 immunkompromitterede patienter behandlet i 12 uger. Voriconazol blev administreret i.v. med en initialdosis på 6 mg/kg hver 12. time i de første 24 timer efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 4 mg/kg hver 12. time i minimum 7 dage. Behandlingen kunne 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 globalt respons (fuldstændigt eller delvis resolution af alle tilhørende symptomer, radiografiske/bronkoskopiske abnormaliteter ved baseline) hos 53 % af de voriconazolbehandlede patienter sammenlignet med 31 % af de patienter, der blev behandlet med komparatoren. Overlevelsesraten efter 84 dage var statistisk signifikant højere med voriconazol end med komparatoren, og der blev påvist en 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 omfattede cerebral, sinusrelateret, pulmonal og dissemineret aspergillose hos knoglemarvs- og organtransplanterede patienter, patienter med maligne hæmatologiske lidelser, cancer og aids.

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 gruppen med amphotericin B efterfulgt af fluconazol havde også mykologisk påvist infektion i dybtliggende væv. Patienter med nyresvigt blev udelukket fra dette studie. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 15 dage i begge behandlingsarme. I den primære analyse var positiv respons ifølge en datamonitoreringskomité (DRC), der var blindet over for studielægemidlet, defineret som resolution/forbedring af alle kliniske tegn og symptomer på infektion med eradikation af *Candida* fra blodet og inficerede dybtliggende vævssteder 12 uger efter endt behandling (EOT). Patienter, som ikke blev vurderet 12 uger efter endt behandling (EOT), blev medregnet i opgørelsen af behandlingssvigt. I denne analyse var der positiv respons hos 41 % af patienterne i begge behandlingsarme.

I en sekundær analyse, hvor DRCs vurderinger blev anvendt på det seneste evaluerbare tidspunkt (EOT eller 2, 6 eller 12 uger efter EOT), havde voriconazol og amphotericin B efterfulgt af fluconazol en positiv responsrate på henholdsvis 65 % og 71 %.

Investigatorens vurdering af positivt 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 (50 %)*** | ***62 (51 %)*** |
| ***6 uger efter*** ***EOT*** | ***104 (42 %)*** | ***55 (45 %)*** |
| ***12 uger efter*** ***EOT*** | ***104 (42 %)*** | ***51 (42 %)*** |

Alvorlige refraktære *Candida*-infektioner

Studiet omfattede 55 patienter med alvorlige refraktære systemiske *Candida*-infektioner (herunder candidæmi, dissemineret og anden invasiv candidiasis), hvor tidligere antimykotisk behandling, især med fluconazol, ikke havde været effektiv. Positivt respons blev set hos 24 patienter (15 med fuldstændigt respons, 9 med delvist respons). I fluconazol-resistente ikke-*albicans-*arter blev der set et positivt resultat ved 3/3 infektioner med *C. krusei* (fuldstændigt respons) og 6/8 infektioner med *C. glabrata* (5 med fuldstændigt respons, 1 med delvist respons). Dataene vedrørende klinisk virkning blev understøttet af begrænsede følsomhedsdata.

*Scedosporium-* og *Fusarium*-infektioner

Voriconazol blev påvist at være effektivt over for følgende sjældne svampepatogener:

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

*Fusarium* spp.: Behandlingen med voriconazol var vellykket hos 7 (3 med fuldstændigt respons, 4 med delvist respons) ud af 17 patienter. 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 opnåede et positivt resultat.

Størstedelen af de patienter, der fik voriconazolbehandling for ovennævnte sjældne infektioner, var intolerante eller refraktære over for tidligere antimykotisk behandling.

Primær profylakse af invasive svampeinfektioner - Virkning hos HSCT-modtagere, som ikke forinden har fået påvist eller formodet IFI

Voriconazol og itraconazol er blevet sammenlignet som primær profylakse i et komparativt multicenterstudie med åben behandling af voksne og unge modtagere af allogen HSCT uden forudgående påvisning af eller formodning om IFI. 'Succes' var defineret som 'evnen til at fortsætte profylakse med studielægemidlet i 100 dage efter HSCT (uden at stoppe i > 14 dage) og overlevelse uden påvist eller formodet IFI i 180 dage efter HSCT'. Den modificerede intent-to-treat-gruppe (MITT) omfattede 465 modtagere af allogen HSCT, hvoraf 45 % havde AML. 58 % af alle patienterne fik myeloblative konditionsregimer. Den profylaktiske behandling med studielægemidlet blev startet umiddelbart efter HSCT: 224 fik voriconazol, og 241 fik itraconazol. Den gennemsnitlige varighed af profylaktisk behandling med studielægemidlet i MITT-gruppen var 96 dage med voriconazol og 68 dage med itraconazol.

Succesrater og andre sekundære endepunkter er angivet i tabellen nedenfor:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studiets endepunkter** | **Voriconazol****N=224** | **Itraconazol****N=241** | **Forskel i procentdele og 95 % konfidensinterval (CI)** | **P-værdi** |
| Succes på dag 180\* | 109 (48,7 %) | 80 (33,2 %) | 16,4 % (7,7 %, 25,1 %)\*\* | 0,0002\*\* |
| Succes på dag 100 | 121 (54,0 %) | 96 (39,8 %) | 15,4 % (6,6 %, 24,2 %)\*\* | 0,0006\*\* |
| Fuldførte mindst 100 dage med profylaktisk behandling med studie-lægemidlet | 120 (53,6 %) | 94 (39,0 %) | 14,6 % (5,6 %, 23,5 %) | 0,0015 |
| Overlevede til dag 180 | 184 (82,1 %) | 197 (81,7 %) | 0,4 % (-6,6 %, 7,4 %) | 0,9107 |
| Udviklede påvist eller formodet IFItil dag 180 | 3 (1,3 %) | 5 (2,1 %) | -0,7 % (-3,1 %, 1,6 %) | 0,5390 |
| Udviklede påvist eller formodet IFIinden dag 100 | 2 (0,9 %) | 4 (1,7 %) | -0,8 % (-2,8 %, 1,3 %) | 0,4589 |
| Udviklede påvist eller formodet IFIunder behandlingen med studie-lægemidlet | 0 | 3 (1,2 %) | -1,2 % (-2,6 %, 0,2 %) | 0,0813 |

\* Primært endepunkt i studiet

\*\* Forskel i procentdele, 95 % CI og p-værdi indhentet efter justering for randomisering.

Hyppigheden af gennembruds-IFI frem til dag 180 og studiets primære endepunkt (succes på dag 180) hos patienter med hhv. AML og myeloblative konditioneringsregimer er angivet i tabellen nedenfor:

**AML**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studiets endepunkter** | **Voriconazol****(N=98)** | **Itraconazol****(N=109)** | **Forskel i procentdele og 95 % konfidensinterval (CI)** |
| Gennembruds-IFI - Dag 180 | 1 (1,0 %) | 2 (1,8 %) | -0,8 % (-4,0 %, 2,4 %)\*\* |
| Succes på dag 180\* | 55 (56,1 %) | 45 (41,3 %) | 14,7 % (1,7 %, 27,7 %) |

\* Primært endepunkt i studiet

\*\* Ved brug af en margin på 5 % er der påvist non-inferioritet

\*\*\* Forskel i procentdele, 95 % CI og p-værdi indhentet efter justering for randomisering.

**Myeloblative konditioneringsregimer**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studiets endepunkter** | **Voriconazol****(N=125)** | **Itraconazol****(N=143)** | **Forskel i procentdele og 95 % konfidensinterval (CI)** |
| Gennembruds-IFI - Dag 180 | 2 (1,6 %) | 3 (2,1 %) | -0,5 % (-3,7 %, 2,7 %)\*\* |
| Succes på dag 180\* | 70 (56,0 %) | 53 (37,1 %) | 20,1 % (8,5 %, 31,7 %) |

\* Primært endepunkt i studiet

\*\* Ved brug af en margin på 5 % er der påvist non-inferioritet

\*\*\* Forskel i procentdele, 95 % CI og p-værdi indhentet efter justering for randomisering.

Sekundær profylakse af IFI - Virkning hos HSCT-modtagere med forinden påvist eller formodet IFI
Voriconazol som sekundær profylakse er blevet evalueret i et ikke-komparativt multicenterstudie med åben behandling af voksne modtagere af allogen HSCT med forinden påvist eller formodet IFI. Det primære endepunkt var hyppigheden af fremkomst af påvist eller formodet IFI i løbet af det første år efter HSCT. MITT-gruppen omfattede 40 patienter med forudgående IFI, herunder 31 med aspergillos, 5 med candidiasis og 4 med anden IFI. Den gennemsnitlige varighed af profylaktisk behandling med studielægemidlet i MITT-gruppen var 95,5 dage.

Hos 7,5 % af patienterne (3/40) blev der påvist eller formodet IFI’er i løbet af det først år efter HSCT, herunder en candidæmi, en scedosporiosis (i begge tilfælde recidiv af tidligere IFI) og en zygomycosis. Overlevelsesfrekvensen var 80,0 % (32/40) på dag 180 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 med undersøgelser af QTc-intervallet

Der er udført et placebokontrolleret, randomiseret, enkeltdosis- og overkrydsningsforsøg med 3 orale doser af voriconazol og ketoconazol for at undersøge effekten på QTc-intervallet hos raske frivillige forsøgspersoner. De placebo-justerede gennemsnitlige maksimale stigninger i QTc i forhold til baseline efter 800 mg, 1.200 mg og 1.600 mg voriconazol var henholdsvis 5,1 msek., 4,8 msek. og 8,2 msek. og 7,0 msek. efter 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 potentielt klinisk 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 to gange dagligt i 14 dage hos patienter med risiko for aspergillose (hovedsageligt patienter med ondartede svulster i det lymfatiske eller hæmatopoietiske væv) svarede de observerede farmakokinetiske karakteristika i form 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 skønnes, at en stigning i den orale dosis fra 200 mg to gange dagligt til 300 mg to gange dagligt gennemsnitligt fører til en 2,5-folds stigning i eksponeringen (AUCτ). Den orale vedligeholdelsesdosis på 200 mg (eller 100 mg hos patienter < 40 kg) resulterer i en voriconazoleksponering svarende til 3 mg/kg i.v. En oral vedligeholdelsesdosis på 300 mg (eller 150 mg hos patienter < 40 kg) resulterer i en eksponering svarende til 4 mg/kg i.v. Når den anbefalede intravenøse eller orale initialdosis gives, opnås der plasmakoncentrationer tæt på steady state inden for de første 24 timer. Uden initialdosis forekommer der akkumulering ved gentagen dosering to gange dagligt, og hos de fleste personer opnås der steady state-koncentrationer af voriconazol i plasma inden dag 6.

Absorption

Voriconazol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration, idet de maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) opnås 1-2 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af voriconazol efter oral administration er anslået til 96 %. Når flere doser af voriconazol administreres med fedtholdige måltider, reduceres Cmax og AUCτ med hhv. 34 % og 24 %. Absorptionen af voriconazol påvirkes ikke af ændringer i mavesyrens pH.

Fordeling

Fordelingsvoluminet ved steady state for voriconazol er anslået til at være 4,6 L/kg, hvilket indikerer udbredt fordeling til vævene. Plasmaproteinbindingen anslås til 58 %. Prøver af cerebrospinalvæsken fra 8 patienter i et *compassionate use*-program 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 udviser genetisk polymorfi. For eksempel forventes det, at 15-20 % af de asiatiske populationer vil have ringe metabolisering. Blandt kaukasiere og personer af negroid afstamning er prævalensen af personer med dårlig metaboliseringsevne 3-5 %. Studier udført blandt kaukasiske og japanske raske forsøgspersoner har vist, at personer med dårlig metaboliseringsevne gennemsnitligt har 4 gange højere voriconazoleksponering (AUCτ) end deres homozygotisk kraftigt metaboliserende modstykker. Personer, som er heterozygotisk kraftigt metaboliserende, har gennemsnitligt to gange højere voriconazoleksponering end deres homozygotisk kraftigt metaboliserende modstykker.

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, og 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 kan halveringstiden ikke anvendes til at beregne akkumuleringen eller udskillelsen af voriconazol.

Farmakokinetik i specielle patientgrupper

*Køn*

I et studie med gentagen oral dosering hos 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 forskelle i Cmax og AUCτ mellem raske, ældre mænd og raske, ældre, kvinder (≥ 65 år).

Der blev ikke foretaget nogen dosisjusteringer på baggrund af køn i det kliniske program. Der blev set lignende sikkerhedsprofil og plasmakoncentrationer hos mandlige og kvindelige patienter. Derfor er det ikke nødvendigt med dosisjustering på baggrund af køn.

*Ældre*

I et studie med gentagen oral dosering hos raske, ældre mænd 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 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 patienter i alderen 12 til < 17 år. Multiple intravenøse doser på 3, 4, 6, 7 og 8 mg/kg to gange dagligt og multiple orale doser (pulver til oral suspension) på 4 mg/kg, 6 mg/kg samt 200 mg to gange dagligt blev evalueret i 3 pædiatriske farmakokinetiske studier. Intravenøs initialdosis på 6 mg/kg to gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 4 mg/kg i.v. to gange dagligt eller 300 mg som orale tabletter to gange dagligt blev evalueret i et farmakokinetik-studie med unge. Der blev set større inter-individuel variation mellem de pædiatriske patienter end hos voksne.

En sammenligning af de farmakokinetiske populationsdata fra børn og voksne indikerer, at den forventede totale eksponering (AUCτ) hos børn efter administration af en intravenøs initialdosis på 9 mg/kg var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne efter en intravenøs initialdosis på 6 mg/kg. Den forventede totale eksponering hos børn efter intravenøse vedligeholdelsesdoser på 4 mg/kg og 8 mg/kg to gange dagligt var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne efter intravenøse doser på hhv. 3 mg/kg og 4 mg/kg to gange dagligt. Den forventede totale eksponering hos børn efter en oral vedligeholdelsesdosis på 9 mg/kg (maksimalt 350 mg) to gange dagligt var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne efter oral behandling med 200 mg 2 gange dagligt. 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 intravenøse vedligeholdelsesdosis er forholdsmæssigt højere hos pædiatriske patienter end hos voksne. Dette skyldes højere eliminationskapacitet hos pædiatriske patienter pga. større levermasse i forhold til legemsvægt. Hos pædiatriske patienter med malabsorption og meget lav legemsvægt i forhold til deres alder kan den orale biotilgængelighed imidlertid være begrænset. I så tilfælde anbefales intravenøs administration af voriconazol.

Hos størstedelen af de unge patienter var voriconazoleksponeringen sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik samme dosisregimen. Sammenlignet med voksne blev der dog set lavere voriconazoleksponering hos nogle unge med lav legemsvægt. Metaboliseringen af voriconazol hos sådanne patienter ligner sandsynligvis mere metaboliseringen hos børn end hos voksne. Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse skal 12- til 14-årige unge, der vejer under 50 kg, have børnedosis (se pkt. 4.2).

*Nedsat nyrefunktion*

I et studie med orale enkeltdoser (200 mg) hos patienter med normal nyrefunktion og mildt (kreatininclearance 41-60 ml/min) til svært (kreatininclearance < 20 ml/min) nedsat nyrefunktion var voriconazols farmakokinetik ikke signifikant påvirket af nedsat nyrefunktion. Voriconazols plasmaproteinbinding var den samme hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

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

I et studie med gentagen oral dosering var AUCτ ens hos personer med moderat levercirrose (Child-Pugh-klasse B), der fik en vedligeholdelsesdosis på 100 mg to gange dagligt, og personer med normal leverfunktion, der fik 200 mg to gange dagligt. Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data vedrørende patienter med svær levercirrose (Child-Pugh-klasse C), (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Forsøg vedrørende toksicitet efter gentagne doser af voriconazol tyder på, at leveren er målorganet. Ligesom med andre antimykotiske midler blev der set hepatotoksicitet ved plasmaeksponeringer, der svarer til dem, der ses med terapeutiske doser hos mennesker.

 Hos rotter, mus og hunde inducerede voriconazol også minimale adrenale forandringer. Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet.

 I reproduktionsforsøg har voriconazol vist sig at være teratogent hos rotter og embryotoksisk hos kaniner ved systemiske eksponeringer, der svarer til dem, der ses med terapeutiske doser hos mennesker. I undersøgelser af den præ- og postnatale udvikling hos rotter med eksponeringer, der var lavere end dem, der opnås hos mennesker med terapeutiske doser, forlængede voriconazol gestations- og fødselsvarigheden, medførte dystoci og deraf følgende maternel mortalitet og reducerede den perinatale overlevelse af afkommet. Effekterne på fødslen er sandsynligvis medieret af artsspecifikke mekanismer, der omfatter fald i østradiolniveauer, og stemmer overens med de effekter, der er observeret med andre azol-antimykotika. Dyrestudier viste ikke nedsat fertilitet hos på han- og hunrotter efter eksponeringer svarende til dem, der opnås hos mennesker efter indgift af voriconazol i terapeutiske doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Lactosemonohydrat

Prægelatineret majsstivelse

Croscarmellosenatrium

Povidon

Magnesiumstearat

*Filmovertræk:*

HPMC2910/Hypromellose (E464)

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 De filmovertrukne tabletter er pakket i PVC/PVDC/Al-blistere og indsat i en æske.

Pakningsstørrelser: 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500, 1000 filmovertrukne tabletter.

De filmovertrukne tabletter er pakket i en HDPE-beholder med børnesikret skruelåg og indsat i en æske.

Pakningsstørrelser:50, 30, 56, 100 filmovertrukne tabletter.

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.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Sandoz A/S

 Edvard Thomsens Vej 14

 2300 København S

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 50 mg: 50576

 200 mg: 50577

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. juni 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. april 2025