

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

VFEND 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 200 mg vorikonazol.

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

### Hjälpämnen med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 221 mg natrium.

En injektionsflaska innehåller 3 200 mg cyklodextrin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning: Vitt frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

VFEND, är ett bredspektrumantimykotikum av triazoltyp, och är avsett för vuxna och barn från 2 års ålder enligt följande:

Behandling av invasiv aspergillos.

Behandling av candidemi hos patienter utan neutropeni

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

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

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

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

VFEND finns också i form av 50 mg och 200 mg filmdragerade tabletter samt 40 mg/ml pulver till oral suspension.

## Behandling

### *Vuxna*

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

Detaljerad information om doseringsrekommendationer ges i följande tabell:

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

\*Gäller även patienter från 15 år och äldre

### *Behandlingstid*

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

### *Dosjustering (vuxna)*

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

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

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

Vid användning som profylax, se nedan.

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

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

Den rekommenderade doseringen är följande:

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

Obs! Baserat på en farmakokinetisk analys omfattande 112 immunsupprimerade pediatrika patienter 2 till < 12 år och 26 immunsupprimerade ungdomar 12 till < 17 år.

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

*Övriga ungdomar (12-14 år och  $\geq 50$  kg; 15-17 år oavsett kroppsvikt)*

Vorikonazol ska doseras som hos vuxna.

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

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

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

#### Profylax hos vuxna och barn

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

#### *Dosering*

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

#### *Duration av profylax*

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

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

#### Följande instruktioner gäller för både behandling och vid användning som profylax

#### *Dosjustering*

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

#### *Dosjustering vid samtidig administrering*

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

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

#### Äldre

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min) sker en ackumulering av den intravenösa vehikeln, SBECD. I första hand skall vorikonazol ges per os till dessa patienter, om inte en bedömning av risken i förhållande till fördelen för patienten motiverar användandet av intravenöst vorikonazol. Serumkreatininnivåerna skall följas noggrant hos dessa patienter och, om de ökar, bör en övergång till peroral vorikonazolbehandling övervägas (se avsnitt 5.2).

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

Den intravenösa vehikeln, SBECD, hemodialyseras med en clearance av 55 ml/min.

#### Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

#### Pediatrisk population

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

#### Administreringssätt

VFEND måste rekonstitueras och spädas (se avsnitt 6.6) före administrering som intravenös infusion. Ej avsett för bolusinjektion.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

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

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

Samtidig administrering med högdos ritonavir (400 mg eller mer två gånger dagligen), eftersom ritonavir signifikant sänker plasmakoncentrationer av vorikonazol hos friska försökspersoner vid dessa doser (se avsnitt 4.5, angående lägre doser se avsnitt 4.4).

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

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

Samtidig administrering av vorikonazol och naloxegol, ett CYP3A4-substrat, eftersom ökade plasmakoncentrationer av naloxegol kan utlösa symtom på opioidabstinens (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol och tolvaptan, eftersom starka CYP3A4-hämmare som vorikonazol signifikant ökar plasmakoncentrationerna av tolvaptan (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol och lurasidon, eftersom signifikant ökad lurasidonexponering medför risk för allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med venetoklax när behandling med venetoklax inleds samt under dess dositeringsfas. Detta för att vorikonazol troligen signifikant höjer plasmakoncentrationen av venetoklax och ökar risken för tumörlyssyndrom (se avsnitt 4.5).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Överkänslighet

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

##### Behandlingstid

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

##### Kardiovaskulära

Vorikonazol har associerats med förlängning av QTc intervallet. Vid behandling med vorikonazol har sällsynta rapporter om torsades de pointes förekommit hos patienter med riskfaktorer såsom genomgången kardiotoxisk kemoterapi, kardiomyopati, hypokalemi och samtidig behandling med läkemedel vilka kan ha varit bidragande. Vorikonazol ska användas med försiktighet till patienter med möjliga proarytmiska tillstånd, såsom

- Medfödd eller förvärvad QTc-förlängning.
- Kardiomyopati, framförallt vid närvaro av hjärtsvikt.
- Sinusbradykardi.
- Existerande symtomgivande arytmier.
- Samtidig behandling med läkemedel som man vet förlänger QTc intervallet. Elektrolyttrubbningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi ska följas och korrigeras, om nödvändigt, innan man påbörjar samt under behandling med vorikonazol (se avsnitt 4.2). En studie har genomförts på friska frivilliga vilken studerade påverkan av QTc intervall vid engångsdoser av vorikonazol upp till 4 gånger den vanliga dagliga dosen. Ingen patient erhöll ett intervall som överskred den potentiellt kliniskt relevanta tröskeln 500 msec (se avsnitt 5.1).

##### Infusionsrelaterade reaktioner

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

##### Levertoxicitet

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

##### Uppföljning av leverfunktion

Patienter som får VFEND måste kontrolleras noggrant med avseende på levertoxicitet. Den kliniska hanteringen bör inkludera laboratorieutvärdering av leverfunktionen (specifikt ASAT och ALAT) när behandlingen med VFEND inleds och minst en gång i veckan under den första behandlingsmånaden.

Behandlingstiden bör vara så kortvarig som möjligt, men om man utifrån risk–nyttabedömning beslutar att fortsätta behandlingen (se avsnitt 4.2) kan övervakningsfrekvensen minskas till en gång i månaden om det inte förekommer några förändringar i leverfunktionsvärdena.

Vid påtagligt förhöjda leverfunktionsvärden bör VFEND sättas ut, såvida inte den medicinska bedömningen av risk–nyttaförhållandet för patienten motiverar fortsatt användning.

Leverfunktionen ska övervakas hos såväl barn som vuxna.

### Allvarliga dermatologiska biverkningar

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

### Binjurebiverkningar

Reversibla fall av binjureinsufficiens har rapporterats hos patienter som får azolföreningar, däribland vorikonazol. Binjureinsufficiens har rapporterats hos patienter som får azolföreningar med eller utan samtidig administrering av kortikosteroider. Hos patienter som får azolföreningar utan kortikosteroider är binjureinsufficiens relaterad till att azolföreningarna direkt hämmar steroidgenes. Hos patienter som tar kortikosteroider kan vorikonazol-relaterad CYP3A4-hämning av kortikosteroidernas metabolisering leda till överskott av kortikosteroider och binjuresuppression (se avsnitt 4.5). Cushings syndrom med eller utan efterföljande binjureinsufficiens har också rapporterats hos patienter som får vorikonazol samtidigt med kortikosteroider.

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

### Långtidsbehandling

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

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

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

#### Synbiverkningar

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

#### Renala biverkningar

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

#### Uppföljning av njurfunktion

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

#### Uppföljning av bukspottkörtelns funktion

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

#### Pediatrik population

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

- Allvarliga dermatologiska biverkningar (inklusive SCC)

Frekvensen av fototoxiska reaktioner är högre i den pediatrika populationen. Eftersom utveckling till SCC har rapporterats krävs strikta ljusskyddande åtgärder i denna patientpopulation. För barn som drabbas av fotoåldringsskador, som lentigines eller fräcknar, rekommenderas undvikande av solljus och dermatologisk uppföljning även efter avslutad behandling.

#### Profylax

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

#### Fenytoin (CYP2C9-substrat samt potent CYP450-inducerare)

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

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

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

#### Glasdegib (CYP3A4-substrat)

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

EKG-kontroller.

#### Tyrosinkinashämmare (CYP3A4-substrat)

Samtidig administrering av vorikonazol med tyrosinkinashämmare metaboliserade via CYP3A4 förväntas öka plasmakoncentrationerna av tyrosinkinashämmaren och risken för biverkningar. Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas sänkt dos av tyrosinkinashämmaren och noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.5).

#### Rifabutin (potent CYP450-inducerare)

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

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

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

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

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

#### Metadon (CYP3A4-substrat)

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

#### Kortverkande opiater (CYP3A4-substrat)

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

#### Långverkande opiater (CYP3A4-substrat)

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

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

Samtidig administrering av oralt vorikonazol och oralt flukonazol resulterade i en signifikant ökning av  $C_{max}$  och  $AUC_{\tau}$  för vorikonazol hos friska försökspersoner. Den reducerade dos och/eller förlängda tid mellan doseringstillfällena av vorikonazol och flukonazol som skulle eliminera denna effekt har inte fastställts. Biverkningar kopplade till vorikonazol ska följas upp när läkemedlet används efter tidigare flukonazolbehandling (se avsnitt 4.5).

#### Hjälpämnen

##### Natrium

Detta läkemedel innehåller 221 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 11 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).



### Cyklodextriner

Pulvret till infusionsvätska, lösning, innehåller cyklodextriner (3 200 mg cyklodextriner i en injektionsflaska, motsvarande 160 mg/ml efter beredning i 20 ml, se avsnitt 2 och 6.1), vilket kan påverka egenskaperna (så som toxicitet) hos den aktiva substansen och andra läkemedel. Säkerhetsaspekter för cyklodextriner har övervägts under utveckling och säkerhetsutredning för läkemedlet.

Eftersom cyklodextriner utsöndras via njurarna kan ackumulering av cyklodextriner förekomma hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Vorikonazol metaboliseras av och hämmar aktiviteten hos CYP450-isoenzymerna, CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A4. Hämmare eller inducerare av dessa isoenzymer kan öka respektive minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol, och vorikonazol kan potentiellt öka plasmakoncentrationen av substanser som metaboliseras av dessa CYP450-isoenzymerna, i synnerhet för substanser som metaboliseras av CYP3A4 eftersom vorikonazol är en stark CYP3A4-hämmare även om ökningen av AUC är substratberoende (se tabell nedan).

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

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

#### Tabell över interaktioner

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

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

<b>Läkemedel</b> <i>[Interaktionsmekanism]</i>	<b>Interaktion</b> <b>Förändring av geometriskt medelvärde (%)</b>	<b>Rekommendationer avseende samtidig administrering</b>
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin och ivabradin <i>[CYP3A4-substrat]</i>	Har ej studerats, men ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel kan leda till QTc-förlängning och sällsynta fall av torsades de pointes.	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)
Karbamazepin och långverkande barbiturater (inklusive men inte begränsat till: fenobarbital, mefobarbital) <i>[potenta CYP450-inducerare]</i>	Har ej studerats, men karbamazepin och långverkande barbiturater förmodas signifikant kunna minska plasmakoncentrationen av vorikonazol.	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<p>Efavirenz (en icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare) [CYP450-inducerare; CYP3A-hämmare och -substrat]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD samtidig administrerat med vorikonazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38 % Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 44 % Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 61 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 77 %</p> <p>Jämfört med efavirenz 600 mg QD, Efavirenz <math>C_{max}</math> ↔ Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 17 %</p> <p>Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↑ 23 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 7 %</p>	<p>Användning av standarddoser av vorikonazol med efavirenz om doser på 400 mg QD eller mer är <b>kontraindicerade</b> (se avsnitt 4.3).</p> <p>Vorikonazol kan ges samtidigt som efavirenz om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 400 mg BID och efavirenz dosen sänks till 300 mg QD. När behandlingen med vorikonazol avbryts ska den initiala dosen av efavirenz åter sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloider (inklusive men inte begränsat till: ergotamin och dihydroergotamin) [CYP3A4-substrat]</p>	Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligtvis plasmakoncentrationerna av ergotalkaloider och leder till ergotism.	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)
<p>Lurasidon [CYP3A4-substrat]</p>	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av lurasidon signifikant.	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)
<p>Naloxegol [CYP3A4-substrat]</p>	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av naloxegol signifikant.	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)
<p>Rifabutin [potent CYP450-inducerare]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (administrerat samtidigt med vorikonazol 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 69 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78 %</p> <p>Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 4 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 195 % Rifabutin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↑ 104 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87 %</p>	<p>Samtidig behandling med vorikonazol och rifabutin bör undvikas såvida inte nyttan överväger riskerna. Underhållsdosen av vorikonazol kan höjas till 5 mg/kg intravenöst BID eller från 200 mg till 350 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2).</p> <p>Noggrann uppföljning av fullständigt blodstatus och biverkningar av rifabutin (t.ex. uveit) rekommenderas när rifabutin ges samtidigt med vorikonazol.</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) [potent CYP450-inducerare]</p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 93 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 96 %</p>	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Ritonavir (proteashämmare) [potent CYP450-inducerare; CYP3A4-hämmare och - substrat]  Hög dos (400 mg BID)     Låg dos (100 mg BID)*	Ritonavir C <sub>max</sub> och AUC <sub>τ</sub> ↔ Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 66 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 82 %  Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 25 % Ritonavir AUC <sub>τ</sub> ↓ 13 % Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 24 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 39 %	Samtidig administrering av vorikonazol och höga doser ritonavir (400 mg och däröver BID) är <b>kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3).  Samtidig administrering av vorikonazol och lågdos ritonavir (100 mg BID) ska undvikas om inte en nytta/riskbedömning för patienten motiverar användning av vorikonazol.
Johannesört [CYP450-inducerare; P-gp- inducerare] 300 mg TID (samtidigt administrerat med vorikonazol 400 mg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var vorikonazol AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59 %	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)
Tolvaptan [CYP3A-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av tolvaptan signifikant.	<b>Kontraindicerat</b> (se avsnitt 4.3)
Venetoklax [CYP3A-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av venetoklax signifikant.	Samtidig administrering av vorikonazol är <b>kontraindicerat</b> när behandling med venetoklax inleds samt under dess dositeringsfas (se avsnitt 4.3). Sänkt dos av venetoklax krävs enligt anvisningarna i förskrivningsinformationen till venetoklax under stabil, daglig dosering. Noggrann övervakning efter tecken på toxicitet rekommenderas.
Flukonazol (200 mg QD) [CYP2C9-, CYP2C19- och CYP3A4-hämmare]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 57 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 79 % Flukonazol C <sub>max</sub> ND Flukonazol AUC <sub>τ</sub> ND	Någon reducerad dos och/eller frekvens av vorikonazol och flukonazol som skulle eliminera denna effekt har inte fastställts. Kontroll av biverkningar som har samband med vorikonazol rekommenderas om vorikonazol används direkt efter flukonazol.

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Fenytoin [CYP2C9-substrat och potent CYP450-inducerare]  300 mg QD  300 mg QD (samtidig administrering med vorikonazol 400 mg BID)*	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 49 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 69 %  Fenytoin C <sub>max</sub> ↑ 67 % Fenytoin AUC <sub>τ</sub> ↑ 81 % Jämfört med vorikonazol 200 mg BID, Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 34 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 39 %	Samtidig användande av vorikonazol och fenytoin bör undvikas såvida inte nyttan uppväger riskerna. Noggrann övervakning av plasmanivåerna av fenytoin rekommenderas.  Fenytoin kan ges samtidigt med vorikonazol om underhållsdosen av vorikonazol ökas till 5 mg/kg IV BID eller från 200 mg till 400 mg peroralt BID (100 mg till 200 mg peroralt BID till patienter under 40 kg) (se avsnitt 4.2).
Letermovir [CYP2C9- och CYP2C19- inducerare]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 39 % Vorikonazol AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44 % Vorikonazol C <sub>12</sub> ↓ 51 %	Om samtidig administrering av vorikonazol och letermovir inte kan undvikas ska förlust av vorikonazols effekt övervakas.
Flukloxacillin [CYP450-inducerare]	Signifikant lägre koncentrationer av vorikonazol i plasma har rapporterats.	Om samtidig administrering av vorikonazol med flukloxacillin inte kan undvikas, övervaka potentiell förlust av effekten av vorikonazol (t.ex. genom terapiövervakning). Dosen av vorikonazol kan behöva ökas.
Glasdegib [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av glasdegib och ökar risken för QTc-förlängning.	Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas täta EKG-kontroller (se avsnitt 4.4).
Tyrosinkinashämmare (inklusive men inte begränsat till: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationerna av tyrosinkinashämmare som metaboliseras av CYP3A4.	Om samtidig administrering inte kan undvikas rekommenderas sänkt dos av tyrosinkinashämmaren och noggrann klinisk övervakning (se avsnitt 4.4).
Antikoagulantia  Warfarin (30 mg engångsdos, samtidigt administrerat med 300 mg BID vorikonazol) [CYP2C9-substrat]  Andra orala kumariner (inklusive men inte begränsat till: fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9- och CYP3A4- substrat]	Maximal ökning av protrombintiden var ungefär en fördubbling  Har ej studerats, men vorikonazol kan höja plasmakoncentrationen av kumariner vilket kan ge en förlängd protrombintid	Noggrann övervakning av protrombintiden eller andra lämpliga antikoagulationstester rekommenderas, och dosen av antikoagulantia ska justeras i enlighet med dessa.

<b>Läkemedel</b> <i>[Interaktionsmekanism]</i>	<b>Interaktion</b> <b>Förändring av geometriskt medelvärde (%)</b>	<b>Rekommendationer avseende samtidig administrering</b>
Ivakaftor <i>[CYP3A4-substrat]</i>	Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av ivakaftor med risk för ökade biverkningar.	Sänkt dos av ivakaftor rekommenderas.
<p>Bensodiazepiner<i>[CYP3A-substrat]</i></p> <p>Midazolam (0,05 mg/kg i.v. engångsdos)</p> <p>Midazolam (7,5 mg oral engångsdos)</p> <p>Andra bensodiazepiner (inklusive men inte begränsat till: triazolam, alprazolam)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var midazolams <math>AUC_{0-\infty}</math> <math>\uparrow</math> 3,7-faldigt</p> <p>I en oberoende publicerad studie var midazolams <math>C_{max}</math> <math>\uparrow</math> 3,8 -faldigt midazolams <math>AUC_{0-\infty}</math> var <math>\uparrow</math> 10,3-faldigt</p> <p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer troligen plasmakoncentrationen av andra bensodiazepiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till en förlängd sedativ effekt.</p>	Sänkt dos av bensodiazepiner ska övervägas.

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<p>Immunsuppressiva medel [CYP3A-substrat]</p> <p>Sirolimus (2 mg engångsdos)</p> <p>Everolimus [även P-gp-substrat]</p> <p>Ciklosporin (hos stabila njurtransplanterade patienter som fick permanent ciklosporinbehandling)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-faldig Sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-faldig</p> <p>Har ej studerats, men vorikonazol höjer sannolikt plasmakoncentrationerna av everolimus signifikant.</p> <p>Ciklosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13 % Ciklosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70 %</p> <p>Takrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117 % Takrolimus <math>AUC_t</math> ↑ 221 %</p>	<p>Samtidig administrering av vorikonazol och sirolimus är <b>kontraindicerad</b> (se avsnitt 4.3).</p> <p>Samtidig administrering av vorikonazol och everolimus rekommenderas inte eftersom vorikonazol förväntas signifikant höja koncentrationerna av everolimus (se avsnitt 4.4).</p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med ciklosporin rekommenderas att ciklosporindosen halveras och att nivåerna av ciklosporin följs noga. Förhöjda ciklosporinnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. När behandling med vorikonazol avbryts ska ciklosporinnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</p> <p>När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med takrolimus rekommenderas att takrolimusdosen reduceras till en tredjedel av den ursprungliga dosen och att nivåerna av takrolimus följs noga. Förhöjda takrolimusnivåer har satts i samband med njurtoxicitet. När behandling med vorikonazol avbryts ska takrolimusnivåerna följas noga och dosen ökas efter behov.</p>
<p>Långverkande opiater [CYP3A4-substrat]</p> <p>Oxykodon (10 mg engångsdos)</p>	<p>I en oberoende publicerad studie var Oxykodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-faldig Oxykodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-faldig</p>	<p>Reducerad dos av oxykodon och andra långverkande opiater som metaboliserar av CYP3A4 (t.ex. hydrokodon) ska övervägas. Noggrann övervakning avseende opiatrelaterade biverkningar kan bli nödvändig.</p>

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Metadon (32-100 mg QD) [CYP3A4-substrat]	R-metadon (aktivt) $C_{max}$ ↑ 31 % R-metadon (aktivt) $AUC_{\tau}$ ↑ 47 % S-metadon $C_{max}$ ↑ 65 % S-metadon $AUC_{\tau}$ ↑ 103 %	Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av metadon, inkluderande QTc-förlängning, rekommenderas. Sänkning av metadondosen kan bli nödvändig.
Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) [CYP2C9-substrat]  Ibuprofen (400 mg engångsdos)  Diklofenak (50 mg engångsdos)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20 % S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %  Diklofenak $C_{max}$ ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Frekvent uppföljning av biverkningar och toxicitet av NSAID rekommenderas. Sänkning av dosen NSAID kan bli nödvändig.
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19-hämmare; CYP2C19- och CYP3A4-substrat]	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116 % Omeprazol $AUC_{\tau}$ ↑ 280 % Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 15 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 41 %  Andra protonpumpshämmare som är CYP2C19-substrat kan också hämmas av vorikonazol, vilket kan leda till höjda plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel.	Ingen dosjustering av vorikonazol rekommenderas.  När behandling med vorikonazol påbörjas hos patienter som sedan tidigare behandlas med omeprazoldoser på 40 mg eller mer rekommenderas att omeprazoldosen halveras.
Perorala antikonceptionsmedel* [CYP3A4-substrat; CYP2C19-hämmare] Noretisteron/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinylestradiol $C_{max}$ ↑ 36 % Etinylestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61 % Noretisteron $C_{max}$ ↑ 15 % Noretisteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53 % Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 14 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 46 %	Övervakning avseende biverkningar av perorala antikonceptionsmedel, samt biverkningar av vorikonazol, rekommenderas.
Kortverkande opiater [CYP3A4-substrat]  Alfentanil (20 µg/kg engångsdos, i kombination med naloxon)  Fentanyl (5 µg/kg engångsdos)	I en oberoende publicerad studie var Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-faldigt  I en oberoende publicerad studie var Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-faldigt	Sänkt dos av alfentanil, fentanyl och andra kortverkande opiater med liknande struktur som alfentanil och som metaboliseras av CYP3A4 (tex. sufentanil) ska övervägas. Förlängd och frekvent övervakning avseende andningsdepression och andra biverkningar associerade till opiater rekommenderas.
Statiner (t.ex. lovastatin) [CYP3A4 substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av statiner som metaboliseras av CYP3A4 vilket kan leda till rabdomyolys.	Om samtidig administrering av vorikonazol och statiner som metaboliseras av CYP3A4 inte kan undvikas ska sänkt dos av statinet övervägas.
Sulfonureider (inklusive men inte begränsat till: tolbutamid, glipizid, glyburid) [CYP2C9-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av sulfonureider vilket kan orsaka hypoglykemi.	Noggrann övervakning av blodglukos rekommenderas. Sänkt dos av sulfonureider ska övervägas.

Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Vinkaalkaloider (inklusive men inte begränsat till: vinkristin och vinblastin) [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol ökar sannolikt plasmakoncentrationen av vinkaalkaloider vilket kan orsaka neurotoxicitet.	Sänkt dos av vinkaalkaloider ska övervägas.
Andra hiv-proteashämmare (inklusive men inte begränsat till: saquinavir, amprenavir och nelfinavir)* [CYP3A4-substrat och -hämmare]	Inga kliniska studier har genomförts. <i>In vitro</i> -studier visar att vorikonazol kan hämma metabolismen av hiv-proteashämmare och även att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av hiv-proteashämmare.	Noggrann övervakning avseende läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt samt dosjustering kan behövas.
Andra icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) (inklusive men inte begränsat till: delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-substrat, CYP450-hämmare eller inducerare]	Har ej studerats kliniskt. <i>In vitro</i> -studier visar att metabolismen av vorikonazol kan hämmas av NNRTI och att vorikonazol kan hämma metabolismen av NNRTI. Resultaten avseende efavirenz effekt på vorikonazol tyder på att metabolismen av vorikonazol kan induceras av en NNRTI.	Noggrann övervakning avseende varje form av läkemedelstoxicitet och/eller avsaknad av effekt kan behövas.
Tretinoin [CYP3A4-substrat]	Har ej studerats, men vorikonazol kan öka tretinoinkoncentrationerna och öka risken för biverkningar (benign intrakraniell tryckökning, hyperkalcemi).	Dosjustering av tretinoin rekommenderas under behandling med vorikonazol och efter utsättning av detsamma.
Cimetidin (400 mg BID) [ospecifik CYP450-hämmare samt höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 18 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23 %	Ingen dosjustering
Digoxin (0,25 mg QD) [P-gp-substrat]	Digoxin $C_{max}$ ↔ Digoxin $AUC_{\tau}$ ↔	Ingen dosjustering
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-hämmare och -substrat]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↔ Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Ingen dosjustering
Makrolidantibiotika  Erytromycin (1 g BID) [CYP3A4-hämmare]  Azitromycin (500 mg QD)	Vorikonazol $C_{max}$ och $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonazol $C_{max}$ och $AUC_{\tau}$ ↔  Effekten av vorikonazol på erytromycin och azitromycin är inte känd.	Ingen dosjustering
Mykofenolsyra (1 g engångsdos) [UDP-glukuronyltransferas-substrat]	Mykofenolsyra $C_{max}$ ↔ Mykofenolsyra $AUC_t$ ↔	Ingen dosjustering



Läkemedel [Interaktionsmekanism]	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Kortikosteroider  Prednisolon (60 mg engångsdos) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 11 % Prednisolon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34 %	Ingen dosjustering  Patienter som får långtidsbehandling med vorikonazol och kortikosteroider (inklusive inhalede kortikosteroider, t.ex. budesonid och intranasala kortikosteroider) bör övervakas noggrant beträffande binjurebarksdysfunktion, både under behandling och när vorikonazol sätts ut (se avsnitt 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) [höjer pH i magsäcken]	Vorikonazol C <sub>max</sub> och AUC <sub>t</sub> ↔	Ingen dosjustering

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Adekvata data för behandling av gravida kvinnor med vorikonazol saknas.

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

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

##### Kvinnor i fertil ålder

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen hos vorikonazol hos vuxna baseras på en integrerad säkerhetsdatabas med mer än 2 000 försökspersoner (omfattande 1 603 vuxna patienter i terapeutiska prövningar) och ytterligare 270 vuxna i profylaktiska prövningar. Detta representerar en heterogen population som innefattar patienter med

hematologisk malignitet, hiv-infekterade patienter med esofageal candidiasis och refraktära svampinfektioner, icke-neutropena patienter med candidemi eller aspergillos samt friska frivilliga försökspersoner.

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

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

#### Tabell över biverkningar

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

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighet.

Biverkningar rapporterade hos patienter som fått vorikonazol:

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		sinuit	pseudo-membranös kolit		
Neoplasier benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		skivepitelcancer (inklusive kutan SCC <i>in situ</i> eller Bowens sjukdom)*,**			
Blodet och lymfsystemet		agranulocytos <sup>1</sup> , pancytopeni, trombocytopeni <sup>2</sup> , leukopeni, anemi	benmärgssvikt, lymfadenopati, eosinofili	disseminerad intravaskulär koagulation	
Immunsystemet			överkänslighet	anafylaktoid reaktion	
Endokrina systemet			binjure-insufficiens, hypotyreooidism	hyperthyreooidism	
Metabolism och nutrition	perifert ödem	hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi			
Psykiska störningar		depression, hallucinationer, ångest,			

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga ≥1/10</b>	<b>Vanliga ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Sällsynta ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
		sömlöshet, agitation, förvirring			
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	krampanfall, synkope, tremor, hypertoni <sup>3</sup> , parestesi, sömnighet, yrsel	hjärnödem, encefalopati <sup>4</sup> , extrapyramidal-symtom <sup>5</sup> , perifer neuropati, ataxi, hypoestesi, smakrubbing	hepatisk encefalopati, Guillain-Barres syndrom, nystagmus	
Ögon	synnedsättning <sup>6</sup>	näthinneblödning	synnervs-störning <sup>7</sup> , papillödem <sup>8</sup> , okulogyr kris, diplopi, sklerit, blefarit	optisk atrofi, hornhinnegrumling	
Öron och balansorgan			hypoakusi, vertigo, tinnitus		
Hjärtat		supraventrikulär arytm, takykardi, bradykardi	kammarflimmer, ventrikulära extrasystolier, ventrikulär takykardi, förlängning av QT-intervallet, supraventrikulär takykardi	torsades de pointes, totalt AV-block, grenblock, nodal arytm	
Blodkärl		hypotoni, flebit	tromboflebit, lymfangit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	respiratorisk distress <sup>9</sup>	akut respiratoriskt distresssyndrom, lungödem			
Mag-tarmkanalen	diarré, kräkningar, magsmärter, illamående	keilit, dyspepsi, förstoppning, gingivit	peritonit, pankreatit, tungödem, duodenit, gastroenterit, glossit		
Lever och gallvägar	onormala leverfunktionsvärden	gulsot, kolestatisk gulsot, hepatit <sup>10</sup>	leversvikt, förstörd lever, kolecystit, kolelitiasis		

Organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	exfoliativ dermatit, alopeci, makulopapulösa hudutslag, pruritus, erytem, fototoxicitet**	Stevens-Johnsons syndrom <sup>8</sup> , purpura, urtikaria, allergisk dermatit, papulöst hudutslag, makulärt hudutslag, eksem	toxisk epidermal nekrolys <sup>8</sup> , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>8</sup> , angioödem, aktinisk keratos*, pseudoporfyri, erythema multiforme, psoriasis, läkemedelsutslag	kutan lupus erythematosus*, fräknar*, lentigo*
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		ryggsmärtor	artrit, periostit*,**		
Njurar och urinvägar		akut njursvikt, hematuri	tubulär njurnekros, proteinuri, nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber	bröstmärta, ansiktsödem <sup>11</sup> , asteni, frossa	reaktion vid infusionsstället, influensaliknande sjukdom		
Undersökningar		förhöjt blodkreatinin	förhöjt urea, förhöjda kolesterolvärden		

\*Biverkningar som har identifierats efter godkännandet.

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

<sup>1</sup> Inkluderar febril neutropeni och neutropeni.

<sup>2</sup> Inkluderar immunologisk trombocytopen purpura.

<sup>3</sup> Inkluderar nackstelhet och stelkramp.

<sup>4</sup> Inkluderar hypoxisk-ischemisk encefalopati och metabol encefalopati.

<sup>5</sup> Inkluderar akatysi och parkinsonism.

<sup>6</sup> Se stycket ”Synnedsättningar” i avsnitt 4.8.

<sup>7</sup> Långvarig optisk neurit har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Se avsnitt 4.4.

<sup>8</sup> Se avsnitt 4.4.

<sup>9</sup> Inkluderar dyspné och ansträngningsutlöst dyspné.

<sup>10</sup> Inkluderar läkemedelsinducerad leverskada, toxisk hepatit, levercellsskada och levertoxicitet.

<sup>11</sup> Inkluderar periorbitalt ödem, läppödem och munödem.

## Beskrivning av ett urval biverkningar

### *Synnedställningar*

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

Verkningsmekanismen är oklar, men reaktionen sker med stor sannolikhet i retina. I en studie på friska frivilliga av vorikonazols inverkan på retinafunktionen, orsakade vorikonazol en minskning av elektroretinogram (ERG)-vågornas amplitud. ERG mäter elektriska strömmar i retina. Någon förändring av ERG efter 29 dagars behandling noterades inte och samtliga förändringar var helt reversibla efter utsättande av vorikonazol.

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

### *Hudreaktioner*

Hudreaktioner var mycket vanliga hos patienter som behandlats med vorikonazol i kliniska prövningar. Dessa patienter hade dock allvarliga bakomliggande sjukdomar och behandlades med ett flertal andra läkemedel samtidigt. Svårighetsgraden av merparten av hudutslagen var mild till måttlig. Patienter har utvecklat svåra kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (mindre vanliga), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (sällsynta), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (sällsynta) samt erytema multiforme (sällsynta) vid behandling med VFEND (se avsnitt 4.4).

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

Skivepitelcancer i huden (inklusive kutan SCC *in situ* eller Bowens sjukdom) har rapporterats hos patienter som behandlats med VFEND under längre perioder, mekanismen bakom detta har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

### *Leverfunktionsprover*

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

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

### *Infusionsrelaterade reaktioner*

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

### *Profylax*

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

#### *Pediatrisk population*

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

Det finns ingen känd antidot mot vorikonazol.

Vorikonazol hemodialyseras med en clearance av 121 ml/min. Den intravenösa vehikeln, SBECD, hemodialyseras med en clearance av 55 ml/min. Vid en överdos kan hemodialys bidra till att avlägsna vorikonazol och SBECD ur kroppen.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

Vorikonazol är ett antimykotikum av triazoltyp. Den primära verkningsmekanismen är hämning av svampens CYP450-medierade 14 alfa-steroldemetylas, som är ett viktigt steg i biosyntesen av ergosterol.

Akkumulering av 14 alfa-steroldemetylas står i relation till efterföljande brist på ergosterol i svampens cellmembran och kan vara orsaken till vorikonazols antimykotiska aktivitet. Vorikonazol har visat sig vara mer selektivt för mykotiska CYP450-enzymerna än för olika CYP450-enzym-system hos däggdjur.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Andra behandlade svampinfektioner (ofta med antingen partiellt eller fullständigt svar) inkluderade enstaka fall av infektioner med *Alternaria* spp, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. inklusive *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, och *Trichosporon* spp inklusive *T. beigelii*.

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

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

#### Brytpunkter

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

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

Dock är aktiviteten *in vitro* för vorikonazol mot *Candida*-species inte konstant. Exempelvis för *C. glabrata* är minsta inhibitoriska koncentration (MIC) för vorikonazol hos flukonazol-resistenta isolat proportionellt högre än för flukonazol-känsliga isolat. Därför ska alltid försök göras att identifiera *Candida* på artnivå. Om

antimykotiskt känslighetstest finns tillgängligt kan MIC-resultatet tolkas genom att använda brytpunktskriterier fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

#### EUCAST-brytpunkter

<i>Candida</i> - och <i>Aspergillus</i> -species	Minsta Inhibitoriska Koncentration (MIC) brytpunkt (mg/l)	
	≤S (Känslighet)	>R (Resistens)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
<i>Candida krusei</i>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
Icke-speciesrelaterade brytpunkter för <i>Candida</i> <sup>3</sup>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>	Otillräcklig evidens <sup>5</sup>
Icke-speciesrelaterade brytpunkter <sup>6</sup>	Otillräcklig evidens	Otillräcklig evidens

<sup>1</sup> Stammar med MIC-värden över känslighet/intermediär (S/I)-brytpunkter är ovanliga eller har ännu ej rapporterats. Identifikation och antimykotiskt känslighetstest av ett sådant isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste det skickas till ett referenslaboratorium. Innan det finns evidens gällande kliniskt svar för bekräftade isolat med MIC-värden över nuvarande resistensbrytpunkter ska de rapporteras som resistenta. Ett kliniskt svar på 76 % uppnåddes vid infektioner som orsakats av de species som anges nedan när MIC-värdena var lägre än eller lika med de epidemiologiska cut off-värdena. Därför anses vildtypspopulationer av *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* och *C. tropicalis* vara mottagliga.

<sup>2</sup> Epidemiologiska cut-off-värden (ECOFF) för dessa species är generellt högre än för *C. albicans*.

<sup>3</sup> Icke-speciesrelaterade brytpunkter har huvudsakligen fastställts baserat på FK/FD-data och är oberoende av MIC-distributionerna av specifika *Candida*-species. De ska endast användas för organismer som inte har specifika brytpunkter.

<sup>4</sup> Area of technical uncertainty (ATU) är 2. Rapportera som R med följande kommentar: ”I vissa kliniska situationer (icke-invasiva infektionsformer) kan vorikonazol användas förutsatt att tillräcklig exponering kan säkerställas”.

<sup>5</sup> ECOFF-värdena för dessa species är generellt en tvåfaldig spädning högre än för *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Icke-speciesrelaterade brytpunkter har inte fastställts.

#### Klinisk erfarenhet

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

#### Aspergillusinfektioner – effekt hos aspergilluspatienter med dålig prognos

Vorikonazol har fungicid aktivitet mot *Aspergillus* spp. *in vitro*. Förbättrad effekt och överlevnad visades för vorikonazol i förhållande till konventionellt amfotericin B vid primär behandling av akut invasiv aspergillos i en öppen, randomiserad multicenterstudie av 277 immunsupprimerade patienter vid behandling i 12 veckor. Vorikonazol administrerades intravenöst med en laddningsdos på 6 mg/kg var 12:e timme under de första 24 timmarna följt av en underhållsdos på 4 mg/kg var 12:e timme i minst 7 dagar. Behandlingen kunde sedan överföras till den orala formuleringen med en dos på 200 mg var 12:e timme. Mediantiden för iv-behandlingen med vorikonazol var 10 dagar (intervall 2-85 dagar). Efter iv-behandling med vorikonazol var mediandurationen av oral behandling med vorikonazol 76 dagar (intervall 2-232 dagar).

Ett tillfredsställande globalt svar (fullständig eller partiell resolution av alla tillhörande symtom, röntgenologiska / bronkoskopiska avvikelser som förekom vid randomisering) sågs hos 53 % av de



vorikonazolbehandlade patienterna jämfört med 31 % av patienterna behandlade med jämförelsepreparatet. Överlevnadsfrekvensen mer än 84 dagar var statistiskt signifikant högre för patienter behandlade med vorikonazol i förhållande till jämförelsepreparatet och en kliniskt och statistiskt signifikant fördel för vorikonazol visades för både tid till död och tid till avbrytande av deltagande i studien beroende på toxiska effekter.

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

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

#### Candidemi hos patienter utan neutropeni

Effekten av vorikonazol jämfört med en behandling med amfotericin B följt av flukonazol som primär behandling vid candidemi har undersökts i en öppen jämförande studie. 370 patienter (äldre än 12 år), utan neutropeni och med dokumenterad växt av candida i blodet inkluderades, och av dessa behandlades 248 med vorikonazol. 9 patienter i vorikonazolgruppen och 5 i gruppen som gavs amfotericin B följt av flukonazol hade också laboratorieverifierad djup svampinfektion. Patienter med njurinsufficiens uteslöts ur studien. Medianbehandlingstiden var 15 dagar i båda behandlingsgrupperna. I den primära analysen bedömdes behandlingssvaret av en utvärderingsgrupp (Data review committee-DRC) utan kännedom om vilket läkemedel som givits. Positivt svar definierades som att samtliga kliniska infektionstecken försvunnit eller förbättrats och att Candida hade eradikerats från blodet och alla infekterade djupa vävnader 12 veckor efter behandlingens avslutande (End of treatment-EOT). Patienter som inte kunde följas upp efter 12 veckor bedömdes som behandlingsmisslyckanden. Vid denna analys sågs ett positivt svar hos 41 % av patienterna, lika i båda behandlingsarmarna.

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

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

#### Allvarliga behandlingsresistenta Candida-infektioner

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

#### *Scedosporium*- och *Fusarium*-infektioner

Vorikonazol visades ha effekt mot följande sällsynta svamppatogener:

*Scedosporium* spp.: Positivt svar på vorikonazolbehandling sågs hos 16 (6 fullständiga, 10 partiella svar) av 28 patienter infekterade med *S. apiospermum* och hos 2 (båda partiella svar) av 7 patienter infekterade med

*S. prolificans*. Dessutom sågs ett positivt svar hos 1 av 3 patienter med infektioner orsakade av mer än en organism, inklusive *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: 7 (3 fullständiga, 4 partiella svar) av 17 patienter behandlades framgångsrikt med vorikonazol. Av dessa 7 patienter hade 3 en ögoninfektion, en hade en sinusit och 3 hade disseminerad infektion. Ytterligare 4 patienter med fusarios hade en infektion som orsakats av flera organismer, 2 av dessa patienter uppnådde klinisk utläkning.

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

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

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

Framgångsfrekvens och sekundära effektmått visas i tabellen nedan:

Studiens effektmått	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (KI)	P-värde
Framgång dag 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Framgång dag 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Slutfört minst 100 dagars profylax med studieläkemedlet	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Överlevde till dag 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Utvecklade belagd eller trolig IFI till dag 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Utvecklade belagd eller trolig IFI till dag 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Utvecklade belagd eller trolig IFI under profylax med studieläkemedlet	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

\* Primärt effektmått i studien

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

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

#### **AML**

Studiens effektmått	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Skillnad i andelar och 95 % konfidensintervall (KI)
---------------------	-----------------------	------------------------	--

Genombrotts-IFI – dag 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Framgång dag 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)****

\* Studiens primära effektmått

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

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

### Myeloablativa konditioneringsregimer

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

\* Studiens primära effektmått

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

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

### Sekundärprofylax av IFI – Effekt hos HSCT-mottagare med tidigare belagd eller trolig IFI

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

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

### Behandlingsduration

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

### Pediatrik population

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

### Kliniska studier av QTc intervall

En placebo kontrollerad, randomiserad, engångsdos, crossover studie utfördes på friska frivilliga för att studera effekt på QTc intervallet efter tre orala doser av vorikonazol och ketokonazol. Efter administrering av 800, 1 200 och 1 600 mg vorikonazol var den i medeltal maximala ökningen av QTc, justerat för placebo, 5,1, 4,8 respektive 8,2 msek. För ketokonazol 800 mg var ökningen 7,0 msek. Ingen patient i någon grupp

erhöll en ökning av QTc som var  $\geq 60$  msek från baslinjen. Ingen patient erhöll ett intervall som överskred den eventuellt kliniskt relevanta tröskeln på 500 msek.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Allmänna farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

### Absorption

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

Absorptionen av vorikonazol påverkas inte av förändringar i magsäckens pH.

### Distribution

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

### Metabolism

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

Den interindividuella variabiliteten för vorikonazols farmakokinetik är hög.

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

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

### Eliminering

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

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

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

### Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

#### Kön

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

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

#### Äldre

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

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

### Pediatrik population

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

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

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

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

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (serumkreatininnivåer > 2,5 mg/dl), sker en ackumulering av den intravenösa vehikeln, SBECD (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Nedsatt leverfunktion

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

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxicitetsstudier med upprepad dosering av vorikonazol tyder på att levern är målorganet. Levertoxicitet inträffade vid plasmaexponering liknande den som uppnås vid terapeutiska doser hos människa, liksom för andra antimykotiska preparat. I råtta, mus och hund inducerade vorikonazol små binjurförändringar. Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet eller carcinogen potential visade inga särskilda risker för människa.

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

Prekliniska data för den intravenösa vehikeln, SBECD indikerade i toxicitetsstudier med upprepad dosering att de huvudsakliga effekterna var vakuolisering av urinvägsepitel och aktivering av makrofager i lever och lungor. Då GPMT (guinea pig maximisation test) var positivt, bör forskrivare vara medvetna om potentialen för överkänslighet med den intravenösa formuleringen. Gångse studier av gentoxicitet och reproduktionstoxicitet med hjälpämnet SBECD visade inte på någon speciell risk för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med SBECD. En förorening, närvarande i SBECD, har visat sig vara ett alkylterande mutagen medel som visats vara karcinogent hos gnagare. Denna förorening bör betraktas som en substans med karcinogenicitet hos människa. Med tanke på dessa data bör inte behandlingslängden med den intravenösa formuleringen överstiga 6 månader.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sulfobutyleter-beta-cyklodextrinnatrium (SBECD)

## 6.2 Inkompatibiliteter

VFEND ska ej infunderas i samma slang eller kanyl samtidigt med andra intravenösa läkemedel. Infusionspåsen bör kontrolleras för att säkerställa att infusionen slutförts. Slang och kanyl kan användas för administrering av andra intravenösa läkemedel efter att infusion av VFEND har avslutats.

### Blodprodukter och kortvarig infusion av koncentrerad elektrolytlösning:

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

### Parenteral Nutrition:

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

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

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

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

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar för ej färdigberedd injektionsflaska.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart typ I-glas om 30 ml för engångsbruk, med gummipropp samt aluminiumkapsyl med plastförsegling.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Innehållet i en injektionsflaska löses upp i antingen 19 ml vatten för injektionsvätskor eller i 19 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektionsvätskor för att ge en uttagbar volym av 20 ml klar lösning

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

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

Den rekonstituerade lösningen kan spädas med:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för infusion
- Ringer-laktat för intravenös infusion
- 5 % glukos och Ringer-laktat för intravenös infusion
- 5 % glukos och 0,45 % natriumklorid för intravenös infusion
- 5 % glukos för intravenös infusion
- 5 % glukos i 20 mEq kaliumklorid för intravenös infusion
- 0,45 % natriumklorid för intravenös infusion
- 5 % glukos och 0,9 % natriumklorid för intravenös infusion

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

#### **Erforderlig mängd konzentrat VFEND 10mg/ml**

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

Ytterligare information för läkare och sjukvårdspersonal tillhandahålls i slutet av bipacksedeln.



**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/212/025

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 mars 2002  
Datum för den senaste förnyelsen: 21 februari 2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.9.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.  
<http://www.ema.europa.eu>.