

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 200 mg voriconazol.

Efter rekonstituering indeholder 1 ml 10 mg voriconazol. Efter rekonstituering skal den fortyndes yderligere før administration.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 217,6 mg natrium.

Hvert hætteglas indeholder 3.200 mg cyclodextrin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning (pulver til infusionsvæske)

Hvid til råhvid lyofiliseret (frysetørret) kage.

Den rekonstituerede opløsnings pH-værdi er 4,0 til 7,0.

Osmolalitet: 500 ± 50 mOsm/kg

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

- Behandling af invasiv aspergillose.
- Behandling af candidæmi hos ikke-neutropene patienter.
- Behandling af fluconazol-resistente alvorlige invasive *Candida*-infektioner (herunder *C. krusei*).
- Behandling af alvorlige svampeinfektioner forårsaget af *Scedosporium* spp. og *Fusarium* spp.

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

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

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

Behandling

Voksne

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusionsvæske, opløsning er kun beregnet til intravenøs anvendelse. Orale doseringsformer af voriconazol fås fra andre producenter.

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

Detaljeret information om dosisanbefalinger ses i følgende skema:

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

*Orale doseringsformer af voriconazol fås fra andre producenter.

**Dette gælder også patienter på 15 år og derover.

Behandlingsvarighed

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

Dosisjustering (voksne)

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

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

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

Se nedenfor for profylaktisk anvendelse.

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

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

Den anbefalede dosering er følgende:

	Intravenøst	Oralt*
Initialdosis	9 mg/kg hver 12. time	Anbefales ikke

(i de første 24 timer)		
Vedligeholdelsesdosis (efter de første 24 timer)	8 mg/kg 2 gange dagligt	9 mg/kg 2 gange dagligt (maksimalt 350 mg 2 gange dagligt)

*Orale doseringsformer af voriconazol fås fra andre producenter.

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

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

Alle andre unge (12 til 14 år $\geq$ 50 kg; 15 til 17 år uanset legemsvægt)

Voriconazol skal doseres som til voksne.

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

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

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

Profylakse hos voksne og børn

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

Dosering

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

Profylaksevarighed

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

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

Følgende instruktioner angår både behandling og profylakse.

Dosisjustering

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

Dosisjusteringer i tilfælde af samtidig administration

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

Efavirenz kan administreres sammen med voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg hver 12. time, og efavirenz-dosis reduceres med 50 %, dvs. til 300 mg én gang dagligt. Når

behandlingen med voriconazol stoppes, skal den initiale efavirenz-dosis genoptages (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

Det intravenøse hjælpestof SBECD hæmodialyseres med en clearance på 55 ml/min.

Nedsat leverfunktion

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

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

Der findes begrænsede data om sikkerheden af voriconazol til patienter med unormale leverfunktionsværdier (aspartataminotransferase [ASAT], alaninaminotransferase [ALAT], alkalisk fosfatase [AP] eller totalbilirubin > 5 gange den øvre normalgrænse).

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

Pædiatrisk population

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

Samtidig administration af standarddoser af voriconazol sammen med efavirenz-doser på 400 mg 1 gang daglig eller derover er kontraindiceret, da efavirenz ved disse doser reducerer

plasmakoncentrationen af voriconazol signifikant hos raske forsøgspersoner. Voriconazol øger også plasmakoncentrationen af efavirenz signifikant (se pkt. 4.5, for lavere doser se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

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

Varighed af behandlingen

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

Kardiovaskulære forsigtighedsregler

Voriconazol har været forbundet med forlængelse af QTc-intervallet. Hos patienter med risikofaktorer, som f.eks. kardiotoxisk kemoterapi i anamnesen, kardiomyopati, hypokaliæmi og samtidig administration af medicin, der kan have været medvirkende årsag, er der set sjældne tilfælde af *torsades de pointes*, mens patienterne var i behandling med voriconazol.

Voriconazol skal indgives med forsigtighed hos patienter med potentiel proarytmiske tilstande, såsom

- Kongenit eller erhvervet QTc-forlængelse.
 - Kardiomyopati, især hvis hjertheinsufficiens er til stede.
 - Sinusbradykardi.
 - Eksisterende symptomatiske arytmier.
 - Samtidig administration af medicin, der er kendt for at forlænge QTc-intervallet.
- Elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi, hypomagnesæmi og hypokalcæmi bør monitoreres og om nødvendigt korrigeres, før voriconazolbehandling initieres og under behandlingen (se pkt. 4.2). Der er udført et klinisk studie hos raske frivillige forsøgspersoner, hvor effekten af voriconazolbehandling med enkeltdoser op til 4 gange den sædvanlige daglige dosis på QTc-

intervallet blev undersøgt. Ingen forsøgspersoner oplevede, at intervallet oversteg den potentielt klinisk relevante grænse på 500 msek. (se pkt. 5.1).

Infusionsrelaterede reaktioner

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

Levertoksicitet

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

Monitorering af leverfunktionen

Patienter, der behandles med voriconazol, skal monitoreres nøje for levertoksicitet. Den kliniske overvågning bør omfatte laboratorie vurdering af leverfunktionen (specifikt ASAT og ALAT) ved initiering af voriconazol-behandling og mindst én gang om ugen i den første behandlingsmåned. Behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt, men hvis behandlingen fortsættes på grundlag af en risk-benefit-vurdering (se pkt. 4.2), kan monitoreringsfrekvensen reduceres til én gang om måneden, hvis der ikke er ændringer i leverfunktionsværdierne.

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

Leverfunktionen bør monitoreres hos både børn og voksne.

Alvorlige dermatologiske bivirkninger

- Fototoksicitet

Derudover har Voriconazole Hikma været forbundet med fototoksicitet, herunder reaktioner som efelider, lentigo, aktinisk keratose og pseudoporfyri. Der er en mulig øget risiko for hudreaktioner/toksicitet ved samtidig brug af fotosensibiliserende lægemidler (f.eks. methotrexat, etc.). Det anbefales, at alle patienter, herunder også børn, undgår udsættelse for sollys under Voriconazole Hikma-behandling. Beskyttelse i form af tøj og solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF) bør anvendes.

- Planocellulært karcinom i huden (SCC)

Planocellulært karcinom i huden (herunder kutant SCC in situ eller morbus Bowen) er rapporteret hos patienter, hvoraf nogle tidligere har rapporteret fototoksiske reaktioner. Hvis der opstår fototoksiske reaktioner, bør der søges multidisciplinær rådgivning, og patienten bør henvises til dermatolog. Seponering af Voriconazole Hikma og anvendelse af alternative antimykotika bør overvejes. Hvis behandling med Voriconazole Hikma fortsættes på trods af forekomsten af fototoksicitetsrelaterede læsioner, bør der udføres systematisk og regelmæssig dermatologisk evaluering med henblik på tidlig påvisning og behandling af præmaligne læsioner. Voriconazole Hikma bør seponeres, hvis der påvises præmaligne hudlæsioner eller planocellulært karcinom (se afsnittet "Langtidsbehandling" nedenfor).

- Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, ved brug af voriconazol. Hvis patienter udvikler udslæt, bør de monitoreres nøje, og Voriconazole Hikma afbrydes, hvis læsionen progredierer.

Bivirkninger i binyrerne

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

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

Langtidsbehandling

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

Planocellulært karcinom i huden (SCC) (herunder kutant SCC *in situ* eller morbus Bowen) er blevet rapporteret i forbindelse med langtidsbehandling med Voriconazole Hikma.

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

Synsrelaterede bivirkninger

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

Nyrerelaterede bivirkninger

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

Monitorering af nyrefunktionen

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

Monitorering af pancreasfunktionen

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

Pædiatrisk population

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

- Alvorlige dermatologiske bivirkninger (herunder CSS)

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

Profylakse

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

Phenytoin (CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor)

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

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

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

Glasdegib (CYP3A4-substrat)

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

Tyrosinkinasehæmmere (CYP3A4-substrat)

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

Rifabutin (potent CYP450-induktor)

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

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

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

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

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

Methadon (CYP3A4-substrat)

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

Korttidsvirkende opiatier (CYP3A4-substrat)

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

Langtidsvirkende opiatier (CYP3A4-substrat)

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

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

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

Hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 217,6 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 10,9% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Cyclodextriner

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

Da cyclodextriner udskilles via nyrerne, kan der forekomme akkumulation af cyclodextrin hos

patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Interaktionsskema

Interaktionerne mellem voriconazol og andre lægemidler er anført i følgende skema (1 gang daglig som "QD", 2 gange daglig som "BID", 3 gange daglig som "TID" og ikke fastlagt som "ND"). Pilens retning for hver farmakokinetisk parameter er baseret på 90 % konfidensinterval af det geometriske gennemsnitlige ratio, indenfor ($\leftrightarrow$), under ($\downarrow$) eller over ($\uparrow$) grænserne 80-125 %. En asterisk (*) indikerer en to-vejs-interaktion. AUC_r, AUC_t og AUC_{0-∞} repræsenterer area under the curve inden for et doseringsinterval fra henholdsvis tiden 0 til tidspunktet for en påviselig måling og fra tiden 0 til uendelighed.

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

Lægemiddel [interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedr. samtidig administration
Astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin, terfenadin og ivabradin [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt, kan forøgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler føre til QTc- forlængelse og i sjældne tilfælde <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Carbamazepin og langtidsvirkende benzodiazepiner (herunder, men ikke begrænset til: phenobarbital, mephobarbital) [potente CYP450-induktorer]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at carbamazepin og langtidsvirkende benzodiazepiner kan nedsætte plasmakoncentrationerne af voriconazol signifikant.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Efavirenz (en non-nukleosid reverse transcriptase-hæmmer) (CYP450-induktor; CYP3A4- hæmmer og -substrat)		

Lægemiddel [interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedr. samtidig administration
Efavirenz 400 mg QD administreret sammen med voriconazol 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Voriconazol C_{max} ↓ 61 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 77 %	Standarddoser af voriconazol sammen med efavirenz-doser på 400 mg QD eller derover er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Efavirenz 300 mg QD administreret sammen med voriconazol 400 mg BID)*	Sammenlignet med efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID Voriconazol C_{max} ↑ 23 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7 %	Voriconazol kan administreres sammen med efavirenz, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 400 mg BID, og efavirenz-dosis reduceres til 300 mg QD. Når voriconazol-behandling standses, bør initialdosis af efavirenz genoptages (se pkt.4.2 og 4.4).
Sekalealkaloider (herunder, men ikke begrænset til: ergotamin og dihydroergotamin) [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af sekalergotalkaloider og medfører ergotisme.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Lurasidon [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af lurasidon signifikant.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Naloxegol [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af naloxegol signifikant.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Rifabutin [potent CYP450-induktor] 300 mg QD 300 mg QD (administreret sammen med voriconazol 350 mg BID)* 300 mg QD (administreret sammen med voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C_{max} ↓ 69 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 78 % Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID Voriconazol C_{max} ↓ 4 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID Voriconazol C_{max} ↑ 104 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 87 %	Samtidig administration af voriconazol og rifabutin skal undgås, medmindre fordelen ved behandling opvejer risikoen. Vedligeholdelsesdosis af voriconazol kan øges til 5 mg/kg i.v. BID eller fra 200 mg til 350 mg oralt BID (100 mg til 200 mg oralt BID hos patienter, der vejer mindre end 40 kg) (se pkt. 4.2). Omhyggelig monitorering af alle blodværdier og bivirkninger over for rifabutin (f.eks. regnbuehindebetændelse) anbefales, når rifabutin administreres samtidigt med voriconazol.

Lægemiddel [interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedr. samtidig administration
Rifampicin (600 mg QD) [potent CYP450-induktor]	Voriconazol C _{max} ↓ 93 % Voriconazol AUC _τ ↓ 96 %	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Ritonavir (proteasehæmmer) (potent CYP450-induktor; CYP3A4-hæmmer og -substrat)		
Høj-dosis (400 mg BID)	Ritonavir C _{max} og AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} ↓ 66 % Voriconazol AUC _τ ↓ 82 %	Samtidig administration af voriconazol og høj-dosis ritonavir (400 mg og derover BID) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Lav-dosis (100 mg BID)*	Ritonavir C _{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC _τ ↓ 13 % Voriconazol C _{max} ↓ 24 % Voriconazol AUC _τ ↓ 39 %	Samtidig administration af voriconazol og lav-dosis ritonavir (100 mg BID) bør undgås, medmindre en evaluering af fordele og ulemper for patienten vil retfærdiggøre anvendelse af voriconazol.
Perikon [CYP450-induktor; P-gp-induktor]		
300 mg TID (administreret sammen med voriconazol 400 mg som enkeltdosis)	I et uafhængigt, publiceret studie Voriconazol AUC _{0-∞} ↓ 59 %	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Tolvaptan [CYP3A-substrat]		
	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af tolvaptan signifikant.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Venetoclax [CYP3A-substrat]		
	Selv om det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af venetoclax signifikant.	Samtidig administration af voriconazol er kontraindiceret ved initiering og under dosistitreringsfasen med venetoclax (se pkt. 4.3). Dosisreduktion af venetoclax er påkrævet som angivet i produktinformationen for venetoclax ved stabil, daglig dosering. Nøje monitorering for tegn på toksicitet anbefales.
Fluconazol (200 mg QD) (CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmer)		
	Voriconazol C _{max} ↑ 57 % Voriconazol AUC _τ ↑ 79 % Fluconazol C _{max} ND Fluconazol AUC _τ ND	Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, der vil eliminere denne virkning, er ikke fastlagt. Hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol, anbefales det, at der

Lægemiddel [interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedr. samtidig administration
		monitoreres for voriconazol- relaterede bivirkninger.
Phenytoin [CYP2C9-substrat og potent CYP450-induktor] 300 mg QD 300 mg QD (administreret sammen med voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C _{max} ↓ 49 % Voriconazol AUC _τ ↓ 69 % Phenytoin C _{max} ↑ 67 % Phenytoin AUC _τ ↑ 81 % Sammenlignet med voriconazol 200 mg BID Voriconazol C _{max} ↑ 34 % Voriconazol AUC _τ ↑ 39 %	Samtidig anvendelse af voriconazol og phenytoin bør undgås, medmindre fordelene opvejer ulemperne. Det anbefales, at plasmakoncentrationer af phenytoin monitoreres omhyggeligt. Phenytoin kan gives samtidigt med voriconazol, hvis vedligeholdelsesdosis af voriconazol øges til 5 mg/kg i.v. BID eller fra 200 mg til 400 mg oralt BID (100 mg til 200 mg oralt BID hos patienter, der vejer mindre end 40 kg) (se pkt. 4.2).
Letemovir [CYP2C9- og CYP2C19- induktor]	Voriconazol C _{max} ↓ 39% Voriconazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C ₁₂ ↓ 51%	Hvis samtidig administration af voriconazol og letermovir ikke kan undgås, skal der monitoreres for tab af effekt af voriconazol.
Flucloxacillin [CYP450- induktor]	Der er rapporteret om signifikant lavere plasmakoncentrationer af voriconazol.	Hvis samtidig administration af voriconazol og flucloxacillin ikke kan undgås, skal der kontrolleres for potentielt nedsat virkning af voriconazol (f.eks. ved terapistyring). Det kan være nødvendigt at øge dosis af voriconazol.
Glasdegib [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af glasdegib og dermed risikoen for QTc-forlængelse.	Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes hyppig EKG-monitorering (se pkt 4.4).
Tyrosinkinasehæmmere (herunder, men ikke begrænset til: axitinib, bosutinib, cabozan- tinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt, kan voriconazol øge plasma- koncentrationerne af tyrosin- kinasehæmmere, der metabo- liseres af CYP3A4.	Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes dosisreduktion af tyrosinkinasehæmmere samt tæt klinisk monitorering (se pkt 4.4).

Lægemiddel [interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedr. samtidig administration
Antikoagulantia Warfarin (30 mg enkeltdosis, administreret sammen med 300 mg BID voriconazol) [CYP2C9-substrat] Andre orale coumariner (herunder, men ikke begrænset til: phenprocoumon, acenocoumarol) [CYP2C9- og CYP3A4-substrater]	Protrombintid blev maksimalt øget ca. 2 gange. Selvom det ikke er undersøgt, er der mulighed for, at voriconazol kan øge plasmakoncentrationerne af coumariner, der kan medføre forlænget protrombintid.	Tæt monitorering af protrombintid eller andre passende antikoagulationstest anbefales, og dosis af antikoagulantia bør tilsvarende justeres.
Ivacaftor [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, øger voriconazol sandsynligvis plasmakoncentrationerne af ivacaftor med risiko for flere bivirkninger.	Det anbefales at reducere dosis af ivacaftor.
Benzodiazepiner [CYP3A4-substrater] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. enkeltdosis) Midazolam (7,5 mg oral enkeltdosis) Andre benzodiazepiner (herunder, men ikke begrænset til: triazolam, alprazolam)	I et uafhængigt, publiceret studie, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 gange I et uafhængigt, publiceret studie, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 gange Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 gange Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan øge plasmakoncentrationerne af andre benzodiazepiner, der metaboliseres af CYP3A4, og føre til forlængelse af den sedative virkning.	Dosisreduktion af benzodiazepiner bør overvejes.

Lægemiddel [interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedr. samtidig administration
Immunosupprimerende midler [CYP3A4-substrater] Sirolimus (2 mg enkeltdosis)	I et uafhængigt, publiceret studie Sirolimus $C_{\max}$ ↑ 6,6 gange Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 gange	Samtidig administration af voriconazol og sirolimus er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Everolimus [også P-gp-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol øger plasmakoncentrationen af everolimus signifikant.	Samtidig administration af voriconazol og everolimus frarådes, eftersom voriconazol forventes at øge koncentrationen af everolimus signifikant (se pkt. 4.4).
Ciclosporin (hos stabile nyre-transplanterede patienter, der er i kronisk behandling med ciclosporin)	Ciclosporin $C_{\max}$ ↑ 13 % Ciclosporin AUC_{τ} ↑ 70 %	Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får ciclosporin, anbefales det, at ciclosporindosis halveres, og at ciclosporinkoncentrationerne monitoreres nøje. Forhøjede ciclosporinkoncentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet. <u>Når voriconazol seponeres, skal ciclosporinkoncentrationerne monitoreres nøje, og dosis om nødvendigt justeres.</u>
Tacrolimus (0,1 mg/kg enkeltdosis)	Tacrolimus $C_{\max}$ ↑ 117 % Tacrolimus AUC_t ↑ 221 %	Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får tacrolimus, anbefales det, at tacrolimus-dosis reduceres til en tredjedel af det oprindelige, og at tacrolimus-koncentrationerne monitoreres nøje. Forhøjede tacrolimus-koncentrationer har været forbundet med nefrotoksicitet. <u>Når voriconazole seponeres skal tacrolimus-koncentrationerne monitoreres nøje og dosis om nødvendigt justeres.</u>
Langtidsvirkende opiatier [CYP3A4-substrater] Oxycodon (10 mg enkeltdosis)	I et uafhængigt, publiceret studie Oxycodon $C_{\max}$ ↑ 1,7 gange Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 gange	Dosisreduktion af oxycodon og andre langtidsvirkende opiatier, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. hydrocodon), bør overvejes. Hyppig monitorering for opioid-relaterede bivirkninger kan være

Lægemiddel [interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedr. samtidig administration
		nødvendig.
Methadon (32-100 mg QD) [CYP3A4-substrat]	R-methadon (aktiv) C_{max} ↑ 31 % R-methadon (aktiv) AUC_{τ} ↑ 47 % S-methadon C_{max} ↑ 65 % S-methadon AUC_{τ} ↑ 103 %	Hyppig monitorering for methadon-relaterede bivirkninger og toksicitet, herunder QTc-forlængelse, anbefales. Dosisreduktion af methadon kan være nødvendig.
Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) [CYP2C9-substrater] Ibuprofen (400 mg enkeltdosis) Diclofenac (50 mg enkeltdosis)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofenac C_{max} ↑ 114 % Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Hyppig monitorering for NSAID-relaterede bivirkninger og toksicitet anbefales. Dosisreduktion af NSAID kan blive nødvendig.
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19-hæmmer; CYP2C19- og CYP3A4-substrat]	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % Voriconazol C_{max} ↑ 15 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 41 % Andre protonpumpehæmmere, som er CYP2C19-substrater, kan også blive hæmmet af voriconazol og kan medføre forhøjede plasma-koncentrationer af disse lægemidler.	Dosisjustering af voriconazol anbefales ikke. Når voriconazol-behandling startes hos patienter, der allerede får omeprazoldoser på 40 mg eller derover, anbefales det, at omeprazol-dosis halveres.
Oral kontraceptiva * [CYP3A4-substrat; CYP2C19- hæmmer] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Norethisteron C_{max} ↑ 15 % Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Voriconazol C_{max} ↑ 14 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Monitorering for bivirkninger relateret til oral antikonception udover bivirkninger relateret til voriconazol anbefales.

Lægemiddel [interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedr. samtidig administration
Korttidsvirkende opiatrer [CYP3A4-substrater] Alfentanil (20 µg/kg enkeltdosis, administreret sammen med naloxon) Fentanyl (5 µg/kg enkeltdosis)	I et uafhængigt, publiceret studie Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6 gange I et uafhængigt, publiceret studie Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34 gange	Det bør overvejes at reducere dosis af alfentanil, fentanyl samt andre korttidsvirkende opiatrer, hvis struktur ligner alfentanil og metabliseres af CYP3A4 (f.eks. sufentanil). Udvidet og hyppig monitorering for vejrtræknings- depression og andre opioid- relaterede bivirkninger anbefales.
Statiner (f.eks. lovastatin) [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationer af statiner, der metaboliseres af CYP3A4, og føre til rhabdomyolyse.	Hvis samtidig administration af voriconazol og statiner, der metaboliseres af CYP3A4, ikke kan undgås, bør det overvejes at reducere statin-dosis.
Sulfonylurinstoffer (herunder, men ikke begrænset til: tolbutamid, glipizid, glyburid) [CYP2C9-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationerne af sulfonylurinstof og forårsage hypoglykæmi.	Omhyggelig monitorering af blodglucose anbefales. Dosisreduktion af sulfonylurinstoffer bør overvejes.
Vinkaalkaloider (herunder, men ikke begrænset til: vincristin og vinblastin) [CYP3A4-substrater]	Selvom det ikke er undersøgt, er det sandsynligt, at voriconazol kan forøge plasmakoncentrationerne af vinkaalkaloider og forårsage neurotoksicitet.	Dosisreduktion af vinkaalkaloider bør overvejes.
Andre hiv-proteasehæmmere (herunder, men ikke begrænset til: saquinavir, amprenavir og nelfinavir)* [CYP3A4-substrater og - hæmmere]	Ikke undersøgt klinisk. Studier <i>in vitro</i> viser, at voriconazol kan hæmme metaboliseringen af hiv-proteasehæmmere, og metaboliseringen af voriconazol kan også blive hæmmet af hiv- proteasehæmmere.	Omhyggelig monitorering for tilfælde af toksicitet og/eller mangel på effekt og dosisjustering kan blive nødvendig.
Andre non-nukleoside reverse transcriptase-hæmmere (NNRTI'er) (herunder, men ikke begrænset til: delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4-substrater, -hæmmere eller CYP450-induktorer]	Ikke undersøgt klinisk. Studier <i>in vitro</i> viser, at metaboliseringen af voriconazol kan blive hæmmet af NNRTI, og voriconazol kan hæmme metaboliseringen af NNRTI. Resultaterne fra efavirenz' virkning på voriconazol tyder på, at metaboliseringen af voriconazol kan blive induceret af NNRTI.	Omhyggelig monitorering for tilfælde af toksicitet og/eller mangel på effekt og dosisjustering kan blive nødvendig.

Lægemiddel [interaktionsmekanisme]	Interaktion Geometrisk gennemsnitlig ændring (%)	Anbefalinger vedr. samtidig administration
Tretinoin [CYP3A4-substrat]	Selvom det ikke er undersøgt, kan voriconazol øge koncentrationerne af tretinoin og dermed risikoen for bivirkninger (pseudotumor cerebri, hypercalcæmi).	Det anbefales at justere dosis af tretinoin under behandling med voriconazol og efter seponeringen.
Cimetidin (400 mg BID) [non-specifik CYP450-hæmmer og øger gastrisk pH]	Voriconazol C_{max} ↑ 18 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Ingen dosisjustering
Digoxin (0,25 mg QD) [P-gp-substrat]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Ingen dosisjustering
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-hæmmer og -substrat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Ingen dosisjustering
Macrolidantibiotika Erythromycin (1 g BID) [CYP3A4-hæmmer] Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazol C_{max} og AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} og AUC_{τ} ↔ Voriconazols virkning på både erythromycin og azithromycin er ukendt.	Ingen dosisjustering
Mycophenolsyre (1 g enkeltdosis) [UDP-glucuronyl-transferasesubstrat]	Mycophenolsyre C_{max} ↔ Mycophenolsyre AUC_{τ} ↔	Ingen dosisjustering
Kortikosteroider Prednisolon (60 mg enkeltdosis) [CYP3A4-substrat]	Prednisolon C_{max} ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Ingen dosisjustering Patienter, der er i langtidsbehandling med voriconazol og kortikosteroider (inklusive inhalerede kortikosteroider, f.eks. budesonid og intranasale kortikosteroider), skal omhyggeligt monitoreres for binyrebarkdysfunktion, både under behandlingen, og når voriconazole seponeres (se pkt. 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) [øger gastrisk pH]	Voriconazol C_{max} og AUC_{τ} ↔	Ingen dosisjustering

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

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

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data fra anvendelse af voriconazol til gravide kvinder.

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

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

Kvinder i den fertile alder

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

Amning

Udskillelsen af voriconazol i mælk er ikke undersøgt. Amning skal ophøre ved initiering af behandling med Voriconazole Hikma.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsprofil

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

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

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

Bivirkningsskema

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

Bivirkningsfrekvenser er angivet som: meget almindelig $\geq 1/10$, almindelig $\geq 1/100$ og $< 1/10$, ikke almindelig $\geq 1/1000$ og $< 1/100$, sjælden ($\geq 1/10000$ og $< 1/1000$); meget sjælden $< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

Bivirkninger rapporteret hos personer, der fik voriconazol

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme		sinusitis	pseudomembranøs colitis		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		planocellulært karcinom (herunder kutant SCC <i>in situ</i> eller morbus Bowen)*, **			
Blod og lymfesystem		agranulocytose ¹ , pancytopeni, trombocytopeni ² , leukopeni, anæmi	knoglemarvssvigt, lymfadenopati, eosinofili	dissemineret intravaskulær koagulation	
Immunsy-stemet			overfølsomhedsreaktioner	anafylaktoid reaktion	
Det endokrine system			binyrebark-insufficiens, hypothyreose	hypertyreose	
Metabolisme og ernæring	perifert ødem	hypoglykæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi			
Psykiske forstyrrelser		depression, hallucinationer, angst, søvnløshed, agitation, konfusion			
Nervesystemet	hovedpine	kramper, synkope, tremor, hypertoni ³ , paræstesi, søvnighed, svimmelhed	hjerneødem, encefalopati ⁴ , ekstrapyramidal lidelse ⁵ , perifer neuropati, ataksi, hypæstesi, dysgeusi	hepatisk encefalopati, Guillain-Barrés syndrom, nystagmus	
Øjne	synsnedsættelse ⁶	retinablødning	sygdom i synsnerven ⁷ , papilødem ⁸ , okulogyrisk krise,	optisk atrofi, corneauklarhed	

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånd- enværende data)
			diplopi, skleritis, blefaritis		
Øre og labyrinth			hypakusi, vertigo, tinnitus		
Hjerte		supraventrikulær arytmi, takykardi, bradykardi	ventrikulær flimren, ventrikulære ekstrasystoler, ventrikulær takykardi, forlænget QT- interval i ekg, supraventrikulær takykardi	torsades de pointes, komplet AV-blok, grenblok, nodal arytmi	
Vaskulære sygdomme		hypotension, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		
Luftveje, thorax og mediastinum	åndedrætsbe- svær ⁹	akut respiratory distress-syndrom, lungeødem			
Mave-tarm- kanalen	diarré, opkastning, abdominal- smerter, kvalme	keilit, dyspepsi, obstipation, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, hævet tunge, duodenitis, gastroenteritis, glossitis		
Lever og galdeveje	abnorme leverfunktions- værdier	icterus, kolestatisk icterus, hepatitis ¹⁰	leversvigt, hepatomegali, kolecystitis, cholelithiasis		
Hud og subkutane væv	udslæt	eksfoliativ dermatitis, alopeci, makulopapuløst hududslæt, pruritus, erytem, fototoksicitet**	Stevens-Johnsons syndrom ⁸ , purpura, urticaria, allergisk dermatitis, papuløst hududslæt, makuløst hududslæt, eksem	toksisk epidermal nekrolyse ⁸ , lægemiddelreakt ion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁸ , angioødem, aktinisk keratose*, pseudoporfyri, erythema multiforme,	kutan lupus erythe- matusus*, efelider*, lentigo*

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånd- enværende data)
				psoriasis, medicinudslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		rygsmerter	Arthritis, periostitis*,**		
Nyrer og urinveje		akut nyresvigt, hæmaturi	nekrose i nyretubuli, proteinuri, nefritis		
Almene symptomer og reaktioner på administra- tionsstedet	pyreksi	brystsmerter, ansigtsødem ¹¹ , asteni, kulderyster	reaktioner på infusionsstedet, influenzalignende sygdom		
Undersøgelser		forhøjet serum- kreatinin	forhøjet serum- carbamid, forhøjet kolesterol i blodet		

*Bivirkninger set efter markedsføring

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

¹ Inkluderer febril neutropeni og neutropeni.

² Inkluderer immun trombocytopenisk purpura.

³ Inkluderer nakkestivhed og tetani.

⁴ Inkluderer hypoksisk-iskæmisk encefalopati og metabolisk encefalopati.

⁵ Inkluderer akatisi og parkinsonisme.

⁶ Se afsnittet ”Synsnedsættelse” i pkt. 4.8.

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

⁸ Se pkt. 4.4.

⁹ Inkluderer dyspnø og belastningsdyspnø.

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

¹¹ Inkluderer periorbitalt ødem, læbeødem og ødem i munden.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Synsnedsættelse

I kliniske studier med voriconazol er nedsat syn (herunder sløret syn, fotofobi, kloropsi, kromatopsi, farveblindhed, cyanopsi, øjensygdom, aura, natteblindhed, oscillopsi, fotopsi, scintillerende scotom, nedsat synsskarphed, synsklarhed, synsfeltdefekt, øjenflydere og xanthopsi) meget almindeligt. I terapeutiske studier var voriconazol-relaterede synsforstyrrelser meget almindelige. Disse former for synsnedsættelse er forbigående og fuldt reversible og er for størstedelen spontant gået over inden for 60 minutter, og der ses ingen klinisk betydende visuelle langtidsvirkninger. Der er bevis for, at synsændringerne mindskes ved gentagne doser af voriconazol. Synsnedsættelsen er generelt mild, og

resulterer sjældent i afbrydelse af behandlingen og har ikke været forbundet med langtidsvirkninger. Synsnedsettelse kan være forbundet med højere plasmakoncentrationer og/eller doser.

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

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

Dermatologiske reaktioner

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

Hvis patienterne udvikler udslæt, bør de monitoreres nøje, og Voriconazole Hikma afbrydes, hvis læsionerne progredierer. Lysfølsomhedsreaktioner, som efelider, lentigo og aktinisk keratose, er rapporteret, især under langtidsbehandling (se pkt. 4.4).

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

Leverfunktionsprøver

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

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

Infusionsrelaterede reaktioner

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

Profylakse

I et åbent, komparativt multicenterstudie, der sammenlignede voriconazol med itraconazol til primær profylakse hos voksne og unge, der har fået en allogeen HSCT, uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion, blev der rapporteret permanent seponering af voriconazol på grund af bivirkninger hos 39,3% af forsøgspersonerne i forhold til 39,6% af forsøgspersonerne i itraconazol-armen. Uønskede hepatiske hændelser, der skyldtes behandlingen, medførte permanent seponering af studielægemidlet hos 50 forsøgspersoner (21,4%) i voriconazol-armen og hos 18 forsøgspersoner (7,1%) i itraconazol-armen.

Pædiatrisk population

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

Der er ingen kendt antidot for voriconazol.

Voriconazol hæmodialyseres med en clearance på 121 ml/min. Det intravenøse hjælpestof SBECD hæmodialyseres med en clearance på 55 ml/min. Ved overdosering kan hæmodialyse muligvis medvirke til at fjerne voriconazol og SBECD fra kroppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Voriconazol er et antimykotikum af triazolgruppen. Voriconazols primære virkningsmåde er hæmning af fungal CYP450-medieret 14- α -lanosteroldemethylering, der er et vigtigt trin i biosyntesen af fungal ergosterol. Akkumulering af 14- α -methylsteroler er korreleret med det efterfølgende tab af ergosterol i den fungale cellemembran og kan være ansvarlig for den antigungale virkning af voriconazol. Det er vist, at voriconazol er mere selektiv for fungale CYP450-enzymssystemer end over for forskellige menneskelige CYP450-enzymssystemer.

Farmakokinetiske-farmakodynamiske relationer

I 10 kliniske studier var medianen for gennemsnitlige og maksimale plasmakoncentrationer hos individuelle forsøgspersoner på tværs af studierne henholdsvis 2425 ng/ml (inter-kvartil fra 1193 til 4380 ng/ml) og 3742 ng/ml (inter-kvartil fra 2027 til 6302 ng/ml). En positiv sammenhæng mellem

middel, maksimum og minimum plasmavoriconazolkoncentration og effekt i kliniske studier blev ikke fundet, og dette forhold er ikke undersøgt i profylaksestudier.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

Andre behandlede svampeinfektioner (ofte med delvist eller fuldstændigt respons) omfatter isolerede tilfælde af *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., herunder *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* og *Trichosporon* spp., herunder *T. beigeli*-infektioner.

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

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

Grænseværdier

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

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

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

EUCAST-grænseværdier

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

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

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

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

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

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

⁶ Der er ikke fastlagt ikke-artsrelaterede grænseværdier.

Klinisk erfaring

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

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

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

voriconazolbehandling var 10 dage (interval 2-85 dage). Efter i.v. voriconazolbehandling var den mediane varighed af oral voriconazolbehandling 76 dage (interval 2-232 dage).

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

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

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

Behandling af candidæmi hos non-neutropene patienter

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

I en anden analyse, hvor DRC's vurderinger blev anvendt ved det seneste evaluerbare tidspunkt (EOT eller 2, 6 eller 12 uger efter EOT), havde voriconazol og amphotericin B efterfulgt af fluconazol en succesfuld responsrate på henholdsvis 65 % og 71 %. Den forsøgsansvarliges vurdering af succesfuld resultat på et hvilket som helst af disse tidspunkter er vist i skemaet nedenfor

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

Alvorlige refraktære *Candida*-infektioner

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

Scedosporium- og Fusarium-infektioner

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

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

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

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

Primær profylakse af invasive svampeinfektioner – virkning hos HSC-transplanterede atienter uden forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion

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

Tabellen nedenfor viser succesrater og andre sekundære effektmål:

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

* Studiets primære effektmål

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

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

AML

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

* Studiets primære effektmål

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

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

Myeloablative konditioneringsregimer

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

* Studiets primære effektmål

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

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

Sekundær profylakse af invasiv svampeinfektion – virkning hos HSC-transplanterede patienter med forudgående påvist eller sandsynlig invasiv svampeinfektion

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

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

Varighed af behandlingen

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

Pædiatrisk population

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

globale respons var 40 % (2/5) for patienter på 2 til <12 år og 77,8 % (7/9) for patienter på 12 til <18 år. For patienter med ICC var procentsatsen for det globale respons ved EOT 85,7 % (6/7), og for patienter med EC var procentsatsen for det globale respons ved EOT 70 % (7/10). Den samlede procentsats for respons (ICC sammenlagt med EC) var 88,9 % (8/9) for 2 til <12 år og 62,5 % (5/8) for 12 til <18 år.

Kliniske studier, der undersøger QTc-intervallet

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle farmakokinetiske karakteristika

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

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

Absorption

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

Fordeling

Steady state fordelingsvolumen af voriconazol er anslået til at være 4,6 l/kg, hvilket indikerer udbredt fordeling ud i vævene. Plasmaproteinbindingen anslås til 58 %. Prøver af cerebrospinalvæsken fra 8 patienter i et særligt klinisk program ("*compassionate use*") viste målbare voriconazolkoncentrationer hos alle patienter.

Biotransformation

In vitro-studier har vist, at voriconazol metaboliseres via leverens CYP450-isoenzymer CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A4.

Den inter-individuelle variabilitet af voriconazols farmakokinetik er høj.

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

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

Elimination

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

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

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

Farmakokinetik i specielle patientgrupper

Køn

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

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

Ældre

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

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

Pædiatrisk population

De anbefalede doser for børn og unge er baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af data indsamlet fra 112 immunkompromitterede pædiatriske patienter i alderen 2 til <12 år og 26 immunkompromitterede unge i alderen 12 til <17 år. Multiple intravenøse doser på 3, 4, 6, 7 og 8 mg/kg 2 gange dagligt og multiple orale doser på 4 mg/kg, 6 mg/kg og 200 mg 2 gange dagligt blev evalueret i 3 pædiatriske farmakokinetik-studier. Intravenøs mætningsdosis på 6 mg/kg 2 gange

dagligt på dag 1 efterfulgt af 4 mg/kg i.v. 2 gange dagligt eller oralt 300 mg tablet 2 gange dagligt blev evalueret i et farmakokinetik-studie med unge. Der blev set større inter-individuel variation mellem de pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

Prækliniske data vedrørende det intravenøse hjælpestof SBECD tyder på, at de primære virkninger er vakuolisering af urinvejsepithelium og aktivering af makrofager i lever og lunger i toksicitetsstudier efter gentagne doser. Da resultaterne af GPMT ("guinea pig maximation test") er positive, bør lægen være opmærksom på de overfølsomhedsfremkaldende egenskaber i den intravenøse lægemiddelform. Standardgenotoksicitet og reproduktionsstudier med hjælpestoffet SBECD tyder ikke på speciel risiko for mennesker. Karcinogenicitetsstudier er ikke udført med SBECD. En urenhed i SBECD har vist sig at være et alkylereende mutagen stof med tegn på karcinogenicitet hos gnavere. Denne urenhed bør anses for at være en substans med karcinogene egenskaber hos mennesker. I lyset af disse data bør behandlingsvarigheden af den intravenøse lægemiddelform ikke overstige 6 måneder.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium (SBECD).

6.2 Uforligeligheder

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

Blodprodukter og korttidsinfusioner af elektrolytter

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

Total parenteral ernæring

Total parenteral ernæring (TPN) behøver *ikke* at blive afbrudt, når der udskrives Voriconazole Hikma, men de skal infunderes i hver sin dropslange. Hvis det infunderes gennem et multi-lumenkateter, skal TPN administreres i en anden port end den, der benyttes til Voriconazole Hikma. Voriconazole Hikma må ikke fortyndes med 4,2 % natriumcarbonat-infusionsvæske. Forligelighed med andre koncentrationer er ikke kendt.

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

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter rekonstituering

Der er vist kemisk og fysisk stabilitet i 36 timer ved 2°C-8°C for den rekonstituerede opløsning.

Efter fortynding

Den kemiske og fysiske stabilitet af de fortyndede infusionsopløsninger er påvist i 36 timer ved 2°C-8°C efterfulgt af 3 timer ved stuetemperatur.

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstituering af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

30 ml klar type I-hætteglas, der er lukket med chlorobutyl-gummiprop og forseglet med et aluminiumsvippelåg med en rød knap med mat plast i toppen. Pakninger med 1 eller 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Pulveret skal rekonstitueres med enten 19 ml vand til injektionsvæsker eller 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-infusionsvæske for at opnå et klart koncentrat, hvorfra der kan trækkes et volumen på 20 ml, der indeholder 10 mg/ml voriconazol. Det anbefales at anvende en standard 20 ml (ikke-automatiseret) sprøjte for at sikre, at det præcise volumen (19,0 ml) vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid-infusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) tilsættes.

Efter rekonstituering med 19 ml vand til injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, opnås der en klar opløsning.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug, og eventuel ubrugt opløsning skal kasseres. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

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

Nødvendige mængder af koncentrat med 10 mg/ml Voriconazole Hikma

Legemsvægt (kg)	Nødvendig mængde Voriconazole Hikma-koncentrat (10 mg/ml) til:				
	3 mg/kg dosis (antal hætteglas)	4 mg/kg dosis (antal hætteglas)	6 mg/kg dosis (antal hætteglas)	8 mg/kg dosis (antal hætteglas)	9 mg/kg dosis (antal hætteglas)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)

35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Den rekonstituerede opløsning kan fortyndes med:

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

Ringer-Lactat infusionsvæske

5 % glucose og Ringer-Lactat infusionsvæske

5 % glucose og 0,45 % natriumchlorid-infusionsvæske

5 % glucose-infusionsvæske

5 % glucose i 20 milliekvivalenter kaliumchlorid-infusionsvæske

0,45 % natriumchlorid-infusionsvæske

5 % glucose og 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1004/001 pakning med 1

EU/1/15/1004/002 pakning med 5

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27 maj 2015

Dato for seneste fornyelse: 24 marts 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> .

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu..>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

- Patientadvarselskort om fototoksicitet og planocellulært karcinom:
 - Påminde patienter om risikoen for fototoksicitet og planocellulært hudkarcinom under behandlingen med voriconazol.
 - Påminde patienter om, hvornår og hvordan de skal indberette relevante tegn og symptomer på fototoksicitet og hudcancer.
 - Påminde patienter om, at de skal tage skridt til at minimere risikoen for hudreaktioner og planocellulært hudkarcinom (ved at undgå udsættelse for direkte sollys og ved at bruge

solcreme og tage beskyttende tøj på) under behandlingen med voriconazol og underrette læger og sundhedspersonale, hvis de oplever relevante hudabnormiteter.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Udvendig karton til 1 (eller 5) hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusionsvæske, opløsning
voriconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 200 mg voriconazol.
Efter rekonstituering indeholder 1 ml 10 mg voriconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpstof: sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium (SBECD). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
5 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse.
Rekonstitueres og fortyndes før brug.
Hætteglas til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusionsvæske
voriconazol
Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Rekonstitueres og fortyndes før brug – se indlægssedlen.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Voriconazole Hikma 200 mg pulver til infusionsvæske, opløsning voriconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel (se afsnit 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før De begynder at bruge Voriconazole Hikma
3. Sådan skal du tage Voriconazole Hikma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Voriconazole Hikma indeholder det aktive stof voriconazol. Voriconazole Hikma er et middel mod svampeinfektioner. Det virker ved at dræbe eller stoppe væksten af de svampe, som forårsager infektioner.

Det bruges til behandling af patienter (voksne og børn over 2 år) med:

- invasiv aspergillose (en infektion forårsaget af *Aspergillus*-arter)
- infektion i blodet af *Candida*-arter (candidæmi) hos patienter, der ikke har et lavt antal hvide blodlegemer
- alvorlige invasive infektioner med *Candida*-arter, når svampen er resistent over for fluconazol (et andet middel mod svampeinfektion)
- alvorlige svampeinfektioner, der skyldes *Scedosporium sp.* eller *Fusarium sp.* (to forskellige svampearter).

Voriconazole Hikma er beregnet til patienter med forværede og potentielt livstruende svampeinfektioner.

Forebyggelse af svampeinfektioner hos højrisikopatienter, der har fået knoglemarvstransplantation.

Dette lægemiddel bør kun bruges under tilsyn af en læge.

2. Det skal du vide, før De begynder at bruge Voriconazole Hikma

Tag ikke Voriconazole Hikma:

- Hvis De er allergisk over for det aktive stof voriconazol eller over for sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium (anført i punkt 6).

Det er meget vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har taget anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, eller naturlægemidler.

Følgende typer medicin må ikke tages under behandlingen med Voriconazole Hikma:

- Terfenadin (medicin mod allergi)
- Astemizol (medicin mod allergi)
- Cisaprid (medicin mod maveproblemer)
- Pimozid (medicin mod psykiske sygdomme)
- Quinidin (medicin mod uregelmæssig puls)
- Ivabradin (medicin mod symptomer på kronisk hjertesvigt)
- Rifampicin (medicin mod tuberkulose)
- Efavirenz (til behandling af hiv) i doser på 400 mg en gang daglig og derofter
- Carbamazepin (medicin mod epilepsi og kramper)
- Phenobarbital (medicin mod alvorlig søvnløshed og krampeanfald)
- Sekalealkaloïder (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin, medicin mod migræne)
- Sirolimus (bruges til transplanterede patienter)
- Ritonavir (medicin mod hiv) i doser på 400 mg og derofter 2 gange dagligt
- Perikon (naturmedicin)
- Naloxegol (bruges til behandling af forstoppelse, der specifikt skyldes de smertestillende lægemidler, der kaldes opioider (f.eks. morfin, oxycodon, fentanyl, tramadol, kodein))
- Tolvaptan (bruges til behandling af lave niveauer af natrium (salt) i blodet (hyponatriæmi) eller til at bremse tabet af nyrefunktion hos patienter med polycystisk nyresygdom)
- Lurasidon (anvendes til behandling af depression)
- Venetoclax (anvendes til behandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet før De tager Voriconazole Hikma, hvis:

- De har haft en allergisk reaktion over for andre azoler.
- De lider af eller har lidt af en leversygdom. Hvis De har en leversygdom, kan Deres læge ordinere en lavere dosis af Voriconazole Hikma. Deres læge vil også kontrollere Deres leverfunktion under behandling med Voriconazole Hikma ved at tage blodprøver.
- De ved, at De har problemer i hjertemuskulaturen (kardiomyopati), uregelmæssig puls, langsom puls eller et unormalt elektrokardiogram (ekg), et såkaldt "forlænget QTc-syndrom".

De skal helt undgå sollys og ophold i solen under behandlingen. Det er vigtigt at tildække huden og bruge solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF), da De kan være særlig følsom for solens UV-stråler. Dette kan øges yderligere med andre lægemidler, som øger hudens følsomhed for sollys, som f.eks. methotrexat. Disse forsigtighedsregler gælder også for børn.

Mens De er i behandling med Voriconazole Hikma:

- Fortæl straks Deres læge, hvis De får
 - solskoldning
 - alvorligt hududslæt eller blærer
 - knoglesmerter

Hvis De får skader på huden, som beskrevet ovenfor, vil lægen måske henvise Dem til en hudlæge, som efter en undersøgelse muligvis beslutter, at det er vigtigt, at De går til regelmæssig kontrol. Der er en lille risiko for, at langvarig brug af Voriconazole Hikma kan forårsage hudkræft.

Fortæl det til lægen, hvis du udvikler tegn på "binyreinsufficiens", hvor binyrerne ikke producerer tilstrækkelige mængder af visse steroidhormoner, som f.eks. kortisol, som kan medføre symptomer

som: kronisk eller langvarig træthed, muskelsvaghed, appetitløshed, vægttab, mavesmerter.

Kontakt lægen, hvis du udvikler tegn på "Cushings syndrom", hvor kroppen danner for meget af hormonet cortisol, hvilket kan medføre symptomer såsom: vægtstigning, fedtpukkel mellem skuldrene, måneansigt, mørkfarvning af huden på maven, lårene, brysterne og armene, tynd hud, øget tendens til blå mærker, højt blodsukker, øget hårvækst, øget svedtendens.

Din læge vil tage blodprøver til vurdering af din lever- og nyrefunktion.

Børn og teenagere

Voriconazole Hikma må ikke anvendes til børn under 2 år.

Brug af anden medicin sammen med Voriconazole Hikma

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Visse typer medicin kan påvirke virkningen af Voriconazole Hikma, eller Voriconazole Hikma kan påvirke virkningen af anden medicin, når den tages samtidig med Voriconazole Hikma.

Fortæl det til lægen, hvis De tager følgende medicin, da behandling samtidig med Voriconazole Hikma bør undgås, hvis det er muligt:

- Ritonavir (medicin mod hiv) i doser på 100 mg 2 gange dagligt.
- Glasdegib (medicin mod kræft) – hvis du har behov for at bruge begge lægemidler, vil din læge overvåge din hjerterytme hyppigt.

Fortæl det til lægen, hvis De tager følgende medicin, da behandling samtidig med Voriconazole Hikma bør undgås, hvis det er muligt. Det kan være nødvendigt at justere voriconazoldosis:

- Rifabutin (medicin mod tuberkulose). Hvis De allerede er i behandling med rifabutin, er det nødvendigt at tage blodprøver samt være opmærksom på bivirkninger forbundet med rifabutin.
- Phenytoin (medicin mod epilepsi). Hvis De allerede er i behandling med phenytoin er det nødvendigt at måle mængden af phenytoin i Deres blod under Deres behandling med Voriconazole Hikma, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

Fortæl det til lægen, hvis De tager følgende medicin, da det kan være nødvendigt at justere dosis og kontrollere, om medicinen og/eller Voriconazole Hikma stadig har den ønskede virkning:

- Warfarin og anden blodfortyndende medicin (f.eks. phenprocoumon, acenocoumarol; bruges til at nedsætte blodets evne til at størkne)
- Ciclosporin (bruges til transplanterede patienter)
- Tacrolimus (bruges til transplanterede patienter)
- Sulfonylurinstoffer (f.eks. tolbutamid, glipizid og glyburid) (medicin mod diabetes)
- Statiner (f.eks. atorvastatin, simvastatin) (kolesterol-sænkende medicin)
- Benzodiazepiner (f.eks. midazolam, triazolam) (medicin mod alvorlig søvnløshed og stress)
- Omeprazol (medicin mod mavesår)
- Oral svangerskabsforebyggende medicin (hvis De tager Voriconazole Hikma sammen med oral svangerskabsforebyggende medicin, kan De få bivirkninger, såsom kvalme og menstruationsforstyrrelser)
- Vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) (medicin til behandling af cancer)
- Tyrosinkinasehæmmere (f.eks. axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (bruges til behandling af kræft)
- Tretinoin (bruges til behandling af leukæmi)
- Indinavir og andre hiv-proteasehæmmere (medicin mod hiv)

- Non-nukleosid reverse transcriptase-hæmmere (f.eks. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (medicin mod hiv) (nogle doser af efavirenz kan IKKE tages på samme tid som Voriconazole Hikma)
- Methadon (medicin mod heroinmisbrug)
- Alfentanil og fentanyl samt andre korttidsvirkende opiater, såsom sufentanil (smertestillende medicin, der bruges ved operationer)
- Oxycodon og andre langtidsvirkende opiater, såsom hydrocodon (bruges mod moderate og stærke smerter)
- Non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (f.eks. ibuprofen og diclofenac) (bruges til behandling af smerter og betændelsestilstande)
- Fluconazol (bruges mod svampeinfektioner)
- Everolimus (bruges til behandling af fremskreden nyrekræft og hos patienter, der er blevet transplanteret)
- Letemovir (bruges til forebyggelse af sygdom forårsaget af cytomegalovirus (CMV) efter knoglemarvstransplantation)
- Ivacaftor (bruges til behandling af cystisk fibrose)
- Flucloxacillin (antibiotikum mod bakterieinfektioner)

Graviditet og amning

De må ikke tage Voriconazole Hikma under graviditet, medmindre det er ordineret af Deres læge. Hvis De er i den fødedygtige alder, skal De bruge sikker prævention. Kontakt straks Deres læge, hvis De bliver gravid, mens De tager Voriconazole Hikma.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Voriconazole Hikma kan forårsage sløring af synet eller ubehagelig lysfølsomhed. Hvis dette sker, bør De ikke køre bil eller betjene maskiner. Kontakt Deres læge, hvis De oplever dette

Voriconazole Hikma indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 217,6 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 10,9% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Voriconazole Hikma indeholder cyclodextriner

Dette lægemiddel indeholder 3.200 mg cyclodextriner pr. hætteglas, svarende til 160 mg/ml, når det rekonstitueres i 20 ml. Hvis du har en nyresygdom, skal du tale med lægen, inden du får dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Voriconazole Hikma

Tag altid Voriconazole Hikma nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Lægen fastlægger dosis for hver enkelt patient afhængig af vægt og infektionstype.

Deres læge kan ændre Deres dosis afhængig af Deres tilstand.

Den anbefalede dosis til voksne (også ældre patienter) er:

	Intravenøst
Dosis i de første 24 timer (Initialdosis)	6 mg/kg hver 12. time i de første 24 timer
Dosis efter de første 24 timer (Vedligeholdelsesdosis)	4 mg/kg 2 gange dagligt

Afhængigt af hvordan behandlingen virker, vil lægen måske nedsætte dosis til 3 mg/kg 2 gange dagligt.

Lægen kan beslutte, at dosis skal nedsættes, hvis De har mild til moderat skrumpelever.

Børn og teenagere

Den anbefalede dosis til børn og teenagere:

	Intravenøst	
	Børn fra 2 år til under 12 år samt teenagere fra 12 til 14 år, der vejer mindre end 50 kg	Teenagere fra 12 til 14 år, der vejer mere end 50 kg samt alle teenagere over 14 år
Dosis i de første 24 timer (Initialdosis)	9 mg/kg hver 12. time i de første 24 timer	6 mg/kg hver 12. time i de første 24 timer
Dosis efter de første 24 timer (Vedligeholdelsesdosis)	8 mg/kg 2 gange dagligt	4 mg/kg 2 gange dagligt

Afhængigt af hvordan behandlingen virker, vil lægen måske øge eller nedsætte dosis.

Voriconazole Hikma pulver til infusion, opløsning, vil blive rekonstitueret og fortyndet til den korrekte koncentration af sygehusapoteket eller sygeplejersken. (Se bagest i indlægssedlen for yderligere oplysninger).

Voriconazole Hikma vil blive indgivet over 1-3 timer som intravenøs infusion (ind i en vene) med en maksimal infusionshastighed på 3 mg/kg/time.

Hvis De eller Deres barn tager Voriconazol Hikma til forebyggelse af svampeinfektioner, kan lægen ophøre med at give Voriconazol Hikma, hvis De eller Deres barn udvikler behandlingsrelaterede bivirkninger.

Hvis en dosis af Voriconazole Hikma er blevet glemt

Da De vil få denne medicin under tæt medicinsk overvågning, er det mindre sandsynligt, at en dosis vil blive glemt. Spørg lægen, hvis De mener, at en dosis er blevet glemt.

Hvis De holder op med at tage Voriconazole Hikma

Behandlingen med Voriconazole Hikma skal fortsætte, så længe Deres læge foreskriver det. De må dog højst behandles med voriconazol i 6 måneder.

Patienter med et nedsat immunsystem eller med svære infektioner kan have behov for langvarig behandling for at undgå, at infektionen kommer igen. De kan blive skiftet fra intravenøs infusion til tabletter, så snart Deres tilstand forbedres.

Når Deres læge stopper behandlingen med Voriconazole Hikma, bør De ikke kunne mærke det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger er milde og forbigående. Dog kan der forekomme alvorligere bivirkninger, hvor lægehjælp er nødvendig.

Alvorlige bivirkninger – stop med at tage Voriconazole Hikma og søg læge øjeblikkeligt

- Udslæt

- Gulsot, ofte med hudkløe; ændringer i blodprøver for leverfunktion
- Voldsomme mavesmerter og feber pga. betændelse i bugspytkirtlen.

Andre bivirkninger

Meget almindelige: Det forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Nedsat syn (ændring i synet såsom sløret syn, ændringer i farvesyn, unormal manglende tolerance ved synsopfattelse af lys, farveblindhed, øjensygdom, lyscirkler, natteblindhed, gyngende syn, gnister, synsaura, nedsat sysnskarphed, synsklarhed, tab af dele af det sædvanlige synsfelt, pletter for øjnene)
- Feber
- Udslæt
- Kvalme, opkastning, diarré
- Hovedpine
- Hævelse af arme og ben
- Mavesmerter
- Vejtrækningsbesvær
- Forhøjede leverenzzymer

Almindelige: Det forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter

- Bihulebetændelse, betændelse i gummerne, kulderystelser, svaghed
- Lavt antal, herunder alvorligt af visse typer røde (sometider immunrelateret) og/eller hvide blodlegemer (sometider med feber), lavt antal celler, som kaldes blodplader (trombocytter), der hjælper blodet med at størkne
- Lavt blodsukker, lavt indhold af kalium i blodet, lavt indhold af natrium i blodet
- Angst, depression, forvirring, uro, søvnløshed, hallucinationer
- Krampeanfald, rysten eller ukontrollerede muskelbevægelser, prikken eller unormal hudfornemmelse, øget muskelspænding, søvnighed, svimmelhed
- Blødning i øjet
- Forstyrrelser i hjerterytmen, herunder meget hurtig puls, meget langsom puls, besvimelse
- Lavt blodtryk, betændelsestilstand i en vene (som kan forbindes med dannelse af blodpropper)
- Akut vejtrækningsbesvær, brystmerter, hævelser i ansigtet (mund, læber og omkring øjnene), ophobning af væske i lungerne
- Forstoppelse, fordøjelsesbesvær, betændelse i læber
- Gulsot, leverbetændelse, og leverskade
- Hududslæt, der kan medføre udbredt blæredannelse og afskalning af huden, og som er kendetegnet ved et fladt, rødt område på huden, der er dækket af små sammenflydende ujævnheder, hudrødme
- Kløe
- Hårtab
- Rygsmerter
- Nyresvigt, blod i urinen, ændringer i nyrefunktionstests.
- Solskoldning eller kraftige hudreaktioner pga. lys eller solens stråler
- Hudkræft

Ikke almindelige: Det forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter

- Influenzalignende symptomer, irritation og betændelse i mave-tarm-kanalen, betændelse i mave-tarm-kanalen, der forårsager diarré i forbindelse med antibiotika, betændelse i lymfekar
- Betændelse i den tynde hinde på indersiden af bugvæggen (bughinden)
- Forstørrede lymfekirtler (undertiden smertefuldt), knoglemarvssvigt, øget antal eosinofiler
- Hæmning af binyrefunktionen, nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen

- Unormal hjernefunktion, Parkinson-lignende symptomer, nerveskade, som giver følelsesløshed, smerter, prikkende eller brændende fornemmelse i hænder eller fødder
- Balance- eller koordinationsproblemer
- Hjerneødem
- Dobbeltsyn, alvorlige øjentalstande, herunder: smerter og betændelsestilstand i øjne og øjenlåg, unormale øjenbevægelser, beskadigelse af synsnerven, der medfører nedsat syn, hævelse af synsnervepapillen
- Nedsat berøringsfølelse
- Smagsforstyrrelser
- Problemer med hørelsen, ringen for ørerne, fornemmelse af, at alting drejer rundt
- Betændelse i visse indre organer, bugspytkirtlen og tolvfingertarmen, hævelse og betændelsestilstand i tungen
- Forstørret lever, leversvigt, problemer med galdeblæren, galdesten
- Ledbetændelse, betændelse i årerne under huden (som kan forbindes med dannelse af blodpropper)
- Betændelsestilstand i nyrerne, proteiner i urinen, nyreskader
- Meget hurtig puls eller uregelmæssig hjerterytme, sommetider med uregelmæssige elektriske impulser
- Unormalt elektrokardiogram (EKG)
- Forhøjet kolesterol i blodet, forhøjet urinstof i blodet
- Allergiske hudreaktioner (undertiden alvorlige), herunder livstruende hudsygdom, der giver smertende blærer og sår på hud og slimhinder, især i munden, betændelse i huden, nældefeber, solskoldning eller kraftige hudreaktioner pga. lys eller solens stråler, hudrødme og hudirritation, rød eller violet misfarvning af huden, som kan være forårsaget af et lavt antal blodplader, eksem
- Reaktionen på infusionsstedet
- Overfølsomhedsreaktion eller overdreven immunreaktion
- Betændelse i vævet omkring knoglerne.

Sjældne : Det forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter

- Øget funktion af skjoldbruskkirtlen
- Nedsat hjernefunktion, der er en alvorlig komplikation i forbindelse med leversygdom
- Tab af de fleste fibre i synsnerven, uklar hornhinde, ufrivillige øjenbevægelser
- Blæreformet eksem pga. lysfølsomhed
- Lidelse, hvor kroppens immunsystem angriber dele af det perifere nervesystem
- Problemer med hjerterytmen eller -ledning (sommetider livstruende)
- Livstruende allergisk reaktion
- Sygdom i blodets størkningssystem
- Allergiske hudreaktioner (sommetider svære), herunder hurtig hævelse (ødem) i huden, underhuden, slimhinder og vævet under slimhinden, kløende eller ømme pletter af tyk, rød hud med sølvfarvede hudskæl, irritation i hud og slimhinder, livstruende hudtilstand, der får store dele af overhuden, det yderste hudlag, til at løsnes fra hudlagene nedenunder
- Små, tørre, skællede hudpletter, af og til fortykket med hård eller forhornet hud

Bivirkninger med ikke kendt hyppighed:

- Fregner og pigmentpletter.

Andre betydelige bivirkninger, hvis hyppighed ikke er kendt, men som De øjeblikkeligt skal fortælle til lægen:

- Røde, skællede pletter eller ringformede hudlæsioner, der kan være symptomer på den autoimmune sygdom som kaldes kutan lupus erythematosus.

Reaktioner (omfattende rødmen, feber, svedtendens, hurtig puls [øget hjerterytme] og kortåndethed) er set af og til under infusion med Voriconazole Hikma. Lægen vil muligvis afbryde behandlingen, hvis disse opstår.

Da Voriconazole Hikma påvirker lever og nyrer, vil Deres læge tage blodprøver for at kontrollere lever- og nyrefunktionen. De skal kontakte lægen, hvis De får mavesmerter, eller hvis Deres afføring får en anden konsistens.

Der er set tilfælde af hudkræft hos patienter, der blev behandlet med voriconazol igennem længere tid.

Solskoldning eller kraftig hudreaktion pga. lys eller solens stråler sås hyppigere hos børn. Hvis De eller Deres barn udvikler hudlidelser, kan lægen henvise Dem til en hudspecialist, som efter konsultation kan beslutte, at det er vigtigt, at De eller Deres barn tilses regelmæssigt. Forhøjede leverenzymmer er også observeret oftere hos børn.

Hvis bivirkningerne fortsætter eller er generende, skal De kontakte lægen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Voriconazole Hikma indeholder:

- Aktivt stof: voriconazol. Hvert hætteglas indeholder 200 mg voriconazol svarende til 10 mg/ml opløsning efter rekonstituering som foreskrevet af sygehusapoteket eller sygeplejersken.
- Øvrigt indholdsstof: sulfobutylether-beta-cyclodextrinnatrium.

Udseende og pakningsstørrelser

Voriconazole Hikma er en hvid til råhvid lyofiliseret masse.

Voriconazole Hikma fås i pakninger med 1 eller 5 hætteglas som pulver til infusionsvæske, opløsning. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Fremstiller

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

AT / BE / DE / NL

Hikma Pharma GmbH
Tel.: +49 89-45450-302

IT

Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

**BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU /
IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT
/ RO / SE / SI / SK**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK

Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR

Hikma France
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES

HIKMA ESPAÑA, S.L.U.

Denne indlægsseddel blev senest revideret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Information om rekonstituering og fortynding

Voriconazole Hikma pulver til infusionsvæske, opløsning, skal første rekonstitueres med enten 19 ml vand til injektionsvæsker eller 19 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, så der opnås en mængde, hvoraf der kan trækkes et volumen på 20 ml klart koncentrat indeholdende 10 mg/ml voriconazol.

Det anbefales at anvende en standard 20 ml (ikke-automatiseret) sprøjte for at sikre, at det præcise volumen (19,0 ml) vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid injektionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 %) tilsættes.

Efter rekonstituering med 19 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, opnås der en klar opløsning.

Den nødvendige mængde af det rekonstituerede koncentrat tilsættes derefter til en anbefalet, kompatibel infusionsvæske fra nedenstående liste, så der opnås en endelig opløsning med Voriconazole Hikma, der indeholder 0,5 til 5 mg/ml voriconazol.

Dette lægemiddel er kun beregnet til engangsbrug, og eventuel ubrugt opløsning skal kasseres. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

Ikke til administration som bolusinjektion.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Nødvendige mængder af koncentrat med 10 mg/ml Voriconazole Hikma

Legemsvægt (kg)	Nødvendig mængde Voriconazole Hikma-koncentrat (10 mg/ml) til:				
	3 mg/kg dosis (antal hætteglas)	4 mg/kg dosis (antal hætteglas)	6 mg/kg dosis (antal hætteglas)	8 mg/kg dosis (antal hætteglas)	9 mg/kg dosis (antal hætteglas)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Voriconazole Hikma er et ukonserveret, sterilt, frysetørret lægemiddel til éngangsbrug.

Stabilitet efter rekonstituering:

Der er vist kemisk og fysisk stabilitet i 36 timer ved 2°C-8°C for den rekonstituerede opløsning.

Stabilitet efter fortynding:

Den kemiske og fysiske stabilitet af de fortyndede infusionsopløsninger er påvist i 36 timer ved 2°C-8°C efterfulgt af 3 timer ved stuetemperatur.

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

Kompatible infusionsopløsninger:

Den rekonstituerede opløsning kan fortyndes med:

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

Ringer-Lactat infusionsvæske

5 % glucose og Ringer-Lactat infusionsvæske

5 % glucose og 0,45 % natriumchlorid-infusionsvæske

5 % glucose-infusionsvæske

5 % glucose i 20 milliekvivalenter kaliumchlorid-infusionsvæske

0,45 % natriumchlorid-infusionsvæske

5 % glucose og 0,9 % natriumchlorid-infusionsvæske

Voriconazole Hikmas forlignelighed med andre fortyndingsmidler end dem, der er nævnt ovenfor (eller under punktet 'Uforligneligheder'), er ikke kendt.

Uforligneligheder:

Voriconazol Hikma må ikke infunderes i samme dropslange eller kanyler samtidig med andre lægemiddelinfusioner, herunder parenteral ernæring (f.eks. Aminofusin 10 % Plus).

Infusioner med blodprodukter må ikke indgives samtidigt med Voriconazole Hikma.

Infusion med total parenteral ernæring kan ske samtidig med Voriconazole Hikma, men ikke i samme dropslange eller kanyler.

Voriconazole Hikma må ikke fortyndes med 4,2 % natriumcarbonat-infusionsvæske.