

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voriconazol Hikma 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol.

Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg voriconazol. Na reconstitutie is verdere verdunning nodig vóór toediening.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 217,6 mg natrium.

Elke injectieflacon bevat 3.200 mg cyclodextrine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie (poeder voor infusie)

Wit tot gebroken wit, gelyofiliseerd poeder.

pH van de gereconstitueerde oplossing is 4.0 tot 7.0.

osmolaliteit: 500 ± 50 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voriconazol is een breedspectrum antimycoticum uit de groep van de triazolen en is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder voor:

- Behandeling van invasieve aspergillose.
- Behandeling van candidemie bij niet-neutropenische patiënten.
- Behandeling van fluconazol-resistente ernstige invasieve *Candida*-infecties (waaronder ook *C. krusei*).
- Behandeling van ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.

Voriconazol dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties.

Profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij hoog risico allogene hemapoëtische

stamceltransplantatie (HSCT) ontvangers.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie dienen vóór het instellen van en tijdens de voriconazolbehandeling te worden gecontroleerd en, indien nodig, gecorrigeerd (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen maximale infusiesnelheid voor voriconazol bedraagt 3 mg/kg per uur, toe te dienen gedurende 1 tot 3 uur.

Behandeling

Volwassenen

Voriconazol Hikma 200 mg poeder voor oplossing voor infusie is enkel voor intraveneus gebruik. Orale vormen van voriconazol zijn beschikbaar bij andere fabrikanten.

Men moet de therapie beginnen met het aangegeven oplaadschema van ofwel intraveneus ofwel oraal toegediend Voriconazol om op dag 1 concentraties in het plasma te bereiken die in de buurt van de steady-state waarde liggen. Op basis van de hoge orale biologische beschikbaarheid (96%; zie rubriek 5.2), wordt aanbevolen om over te schakelen tussen intraveneuze en orale toediening wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Gedetailleerde informatie over de aanbevolen doses is weergegeven in onderstaande tabel:

	Intraveneus	Oraal*	
		Patiënten van 40 kg en zwaarder**	Patiënten van minder dan 40 kg**
Oplaadschema (eerste 24 uur)	6 mg/kg om de 12 uur	400 mg om de 12 uur	200 mg om de 12 uur
Onderhoudsdosering (na de eerste 24 uur)	4 mg/kg tweemaal daags	200 mg tweemaal daags	100 mg tweemaal daags

*orale vormen van voriconazol zijn beschikbaar bij andere fabrikanten

** Dit is ook van toepassing op patiënten van 15 jaar en ouder

Duur van behandeling

De behandelduur moet zo kort mogelijk zijn, afhankelijk van de klinische en mycologische respons van de patiënt. Langetermijnblootstelling aan voriconazol gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding van voordelen en risico's (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Dosisaanpassing (Volwassenen)

Indien de patiënt een intraveneuze behandeling met 4 mg/kg tweemaal daags niet kan verdragen, verminder dan de toegediende dosering tot tweemaal daags 3 mg/kg.

Als de patiënt niet adequaat reageert op de behandeling, kan voor orale toediening de onderhoudsdosis verhoogd worden naar 300 mg tweemaal daags. Bij patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg kan de orale dosis verhoogd worden naar 150 mg tweemaal daags.

Als de patiënt de behandeling met deze hogere doseringen niet kan tolereren, verlaag dan

de orale dosis met stappen van 50 mg tot de onderhoudsdosis van 200 mg tweemaal daags (of 100 mg tweemaal daags voor patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg).

Raadpleeg onderstaande informatie voor profylactisch gebruik.

Kinderen (2 tot <12 jaar) en jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht (12 tot en met 14 jaar en <50 kg)

Voriconazol dient gedoseerd te worden zoals bij kinderen aangezien de metabolisatie van voriconazol door deze jonge adolescenten meer vergelijkbaar is met die bij kinderen dan met die bij volwassenen.

Het aanbevolen doseringsschema is als volgt:

	Intraveneus	Oraal*
Oplaadschema (eerste 24 uur)	9 mg/kg om de 12 uur	Niet aanbevolen
Onderhoudsdosering (na de eerste 24 uur)	8 mg/kg tweemaal daags	9 mg/kg tweemaal daags (maximaal 350 mg tweemaal daags)

* orale vormen van voriconazol zijn beschikbaar bij andere fabrikanten

NB: gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse bij 112 immunogecompromitteerde pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar en 26 immunogecompromitteerde adolescenten van 12 tot <17 jaar.

Het wordt aanbevolen om de therapie te starten met het intraveneuze schema, en het orale schema alleen in overweging te nemen nadat er significante klinische verbetering opgetreden is. Het dient vermeld te worden dat een 8 mg/kg intraveneuze dosis een ongeveer 2 keer hogere voriconazolblootstelling bewerkstelligt dan een 9 mg/kg orale dosis.

Alle andere adolescenten (12 tot en met 14 jaar en ≥ 50 kg; 15 tot en met 17 jaar ongeacht het lichaamsgewicht)

Voriconazol dient gedoseerd te worden zoals bij volwassenen.

Dosisaanpassing (Kinderen (2 tot <12 jaar) en jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht (12 tot en met 14 jaar en <50 kg)

Als de patiëntrespons op de behandeling onvoldoende is, kan de intraveneuze dosis in stappen van 1 mg/kg verhoogd worden. Als de patiënt de behandeling niet kan verdragen, dient de intraveneuze dosis in stappen van 1 mg/kg verlaagd te worden.

Het gebruik bij pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar met lever- of nierinsufficiëntie is niet onderzocht (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Profylaxe bij volwassenen en kinderen

De profylaxe moet op de dag van transplantatie worden gestart en kan tot 100 dagen worden toegediend. De profylaxe moet zo kort mogelijk zijn, afhankelijk van het risico op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties (IFI), zoals bepaald door neutropenie of immunosuppressie. De behandeling mag alleen voortgezet worden tot 180 dagen na transplantatie in het geval van een voortgezette immunosuppressie of graft-versus-host-ziekte (GvHD) (zie rubriek 5.1).

Dosering

Het aanbevolen doseringsregime bij profylaxe is hetzelfde als voor de behandeling bij de verschillende leeftijdsgroepen. Raadpleeg de bovenstaande behandelingstabellen.

Duur van profylaxe

De veiligheid en werkzaamheid van voriconazol-gebruik gedurende langer dan 180 dagen is niet voldoende onderzocht in klinische studies.

Het gebruik van voriconazol gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De volgende instructies gelden zowel voor behandeling als profylaxe

Dosisaanpassing

Bij gebruik voor profylaxe wordt geen aanpassing van de dosis geadviseerd in het geval van een gebrek aan werkzaamheid of behandelinggerelateerde bijwerkingen. In het geval van behandelinggerelateerde bijwerkingen moet worden overwogen de behandeling met voriconazol te discontinueren en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen moet overwogen worden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Dosisaanpassing in geval van gelijktijdige toediening

Rifabutine of fenytoïne kunnen gelijktijdig toegediend worden met voriconazol indien de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd naar 5 mg/kg intraveneus, tweemaal daags, zie rubriek 4.4 en 4.5.

Efavirenz kan gelijktijdig toegediend worden met voriconazol indien de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd naar 400 mg elke 12 uur en de dosering van efavirenz wordt verlaagd met 50%, d.w.z. naar 300 mg, eenmaal daags. Wanneer behandeling met voriconazol wordt gestopt, dient de initiële dosering van efavirenz te worden hersteld (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Ouderen

Voor ouderen is geen aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min) treedt een accumulatie van de intraveneuze hulpstof, SBECD, op. Het wordt aanbevolen om aan deze patiënten oraal voriconazol toe te dienen, tenzij een beoordeling van het risico t.o.v. het voordeel voor de patiënt het gebruik van intraveneus voriconazol rechtvaardigt. Bij deze patiënten dienen de serumcreatininewaarden nauwkeurig gecontroleerd te worden en, indien deze stijgen, dient overwogen te worden om over te schakelen naar een orale behandeling met voriconazol (zie rubriek 5.2).

Voriconazol wordt gehemodialyseerd met een klaring van 121 ml/min. Een 4 uur durende hemodialysesessie verwijdert niet genoeg voriconazol om een dosisaanpassing te rechtvaardigen.

De intraveneuze hulpstof, SBECD, wordt gehemodialyseerd met een klaring van 55 ml/min.

Verminderde leverfunctie

Het wordt aanbevolen de standaard oplaadschema's toe te passen, maar de onderhoudsdosis te halveren bij patiënten met een lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B), als zij voriconazol toegediend krijgen (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van voriconazol bij patiënten met een ernstige chronische levercirrose (Child-Pugh C) is niet onderzocht.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van voriconazol bij patiënten met afwijkende leverfunctietesten (aspartaattransaminase [ASAT], alaninetransaminase

[ALAT], alkalinefosfatase [AF] of totaal bilirubine >5 keer de bovengrens van normaal).

Voriconazol is geassocieerd met verhoogde waarden in de leverfunctietesten en met klinische tekens van leverschade, zoals geelzucht, en mag bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie alleen gebruikt worden als het voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op medicamenteuze toxiciteit (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van voriconazol bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Alvorens voriconazol toe te dienen als intraveneuze infusievloeistof, dient het te worden gereconstitueerd en verdund (zie rubriek 6.6). Niet geschikt voor bolusinjectie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten, terfenadine, astemizol, cisapride, pimozone, kinidine of ivabradine. Verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen namelijk leiden tot een verlenging van het QTc-interval en tot het in zeldzame gevallen optreden van torsades de pointes (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en sint-janskruid, aangezien deze geneesmiddelen de plasmaconcentraties van voriconazol waarschijnlijk significant zullen doen dalen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van standaard doses voriconazol met efavirenz doses van 400 mg eenmaal daags of hoger is gecontra-indiceerd omdat efavirenz in deze doses de plasmaconcentraties van voriconazol significant verlaagt bij gezonde proefpersonen. Voriconazol verhoogt ook significant de efavirenz plasmaconcentraties (zie rubriek 4.5, voor lagere doses zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met hoge doses ritonavir (tweemaal daags 400 mg en hoger) omdat ritonavir in deze doses de plasmaconcentraties van voriconazol significant verlaagt bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.5, voor lagere doses zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met ergotamine-alkaloïden (ergotamine, dihydroergotamine), die CYP3A4-substraten zijn, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen ergotisme kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met sirolimus, aangezien voriconazol de plasmaconcentraties van sirolimus waarschijnlijk significant zal doen stijgen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van voriconazol met naloxegol, een CYP3A4-substraat, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van naloxegol opioïde ontweningsverschijnselen kunnen versnellen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van voriconazol met tolvaptan, aangezien sterke CYP3A4-remmers

zoals voriconazol de plasmaconcentraties van tolvaptan significant verhogen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van voriconazol met lurasidon, aangezien bij significante stijgingen van lurasidonblootstelling de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bestaat (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met venetoclax bij het instellen en tijdens de dosistitratiefase van venetoclax, aangezien voriconazol de plasmaconcentraties van venetoclax waarschijnlijk significant zal doen stijgen en het risico van tumorlyssyndroom zal verhogen (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Voriconazol Hikma aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere producten uit de groep van de azolen (zie ook rubriek 4.8).

Behandelduur

De behandelduur met de intraveneuze formulering dient niet langer dan 6 maanden te zijn (zie rubriek 5.3).

Cardiovasculair

Voriconazol is geassocieerd met een verlenging van het QTc-interval. Er deden zich zeldzame gevallen voor van *torsades de pointes* bij patiënten behandeld met voriconazol, die risicofactoren vertoonden zoals een voorgeschiedenis van cardiotoxische chemotherapie, cardiomyopathie, hypokaliëmie en die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend kregen die mogelijk aan deze voorvallen hadden bijgedragen.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met potentieel pro-aritmische factoren, zoals:

- congenitale of verworven QTc-verlenging.
- cardiomyopathie, in het bijzonder bij aanwezigheid van hartfalen.
- sinus-bradycardie.
- bestaande symptomatische aritmieën.
- concomitant geneesmiddel waarvan bekend is dat dit het QTc-interval verlengt. Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie dienen vóór het instellen van en tijdens de voriconazolbehandeling te worden gecontroleerd en, indien nodig, gecorrigeerd (zie rubriek 4.2). Er is een studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers die het effect op het QTc-interval onderzocht van enkelvoudige doses voriconazol, tot 4 maal de gebruikelijke dagdosis. Niemand vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec (zie rubriek 5.1).

Infusie-gerelateerde reacties

Infusie-gerelateerde reacties, hoofdzakelijk blozen en misselijkheid, zijn waargenomen tijdens toediening van de intraveneuze formulering van voriconazol. Afhankelijk van de ernst van de symptomen dient overwogen te worden de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

Levertoxiciteit

In klinische studies hebben zich gevallen voorgedaan van ernstige hepatische reacties tijdens de

behandeling met voriconazol (waaronder klinische hepatitis, cholestase en acuut leverfalen, ook met dodelijke afloop). Er werd vastgesteld dat hepatische reacties hoofdzakelijk optraden bij patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen (overwegend hematologische maligniteit). Voorbijgaande hepatische reacties, zoals hepatitis en geelzucht, traden op bij patiënten zonder andere identificeerbare risicofactoren. De leverdisfunctie was meestal reversibel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Controle van de leverfunctie

Patiënten die voriconazol krijgen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hepatische toxiciteit. De klinische behandeling dient te bestaan uit laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (specifiek ASAT en ALAT) bij de start van de behandeling met voriconazol en tenminste wekelijks gedurende de eerste maand van de behandeling. De behandelduur dient zo kort mogelijk te zijn, maar indien op basis van de baten-risico-beoordeling de behandeling wordt voortgezet (zie rubriek 4.2), kan de controlefrequentie worden verminderd tot maandelijks als er geen veranderingen zijn in de leverfunctietesten.

Als de leverfunctietesten opvallend verhogen, dient voriconazol te worden gestopt, tenzij de medische beoordeling van de baten versus het risico van de behandeling voor de patiënt voortzetting van het gebruik rechtvaardigt.

Controle van de leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen te worden uitgevoerd.

Ernstige dermatologische bijwerkingen

- Fototoxiciteit
Daarnaast is Voriconazole Hikma geassocieerd met fototoxiciteit, inclusief reacties zoals efeliden, lentigo en actinische keratose en pseudoporfyrie. Er is een potentieel verhoogd risico op huidreacties/toxiciteit bij gelijktijdig gebruik van fotosensibiliserende middelen (bijv. methotrexaat, enz.). Het wordt aanbevolen dat alle patiënten, inclusief kinderen, tijdens een behandeling met Voriconazole Hikma blootstelling aan direct zonlicht mijden en maatregelen nemen zoals beschermende kleding en zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).
- Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC)
Bij patiënten werd plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) (waaronder cutane SCC in situ of ziekte van Bowen) gemeld; sommige van deze patiënten hebben eerdere fototoxische reacties gemeld. Als fototoxische reacties optreden, dient multidisciplinair advies te worden ingewonnen en de patiënt doorverwezen te worden naar een dermatoloog. Stopzetting van de behandeling met Voriconazole Hikma en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen dient overwogen te worden. Er dient systematisch en regelmatig dermatologische beoordeling plaats te vinden wanneer de behandeling met Voriconazole Hikma wordt voortgezet om premaligne laesies vroegtijdig te kunnen detecteren en behandelen. De behandeling met Voriconazole Hikma dient te worden gestopt indien premaligne huidlaesies of plaveiselcelcarcinoom worden vastgesteld (zie hieronder het gedeelte onder Langetermijnbehandeling).
- Ernstige bijwerkingen van de huid
Bijwerkingen met ernstige huidreacties (aangeduid als *severe cutaneous adverse reactions*; SCAR's), zoals het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld met het gebruik van voriconazol. Wanneer zich bij een patiënt huiduitslag voordoet, dient hij zorgvuldig te

worden gevolgd en dient de toediening van Voriconazole Hikma te worden stopgezet in geval laesies verergeren.

Voorvallen van de bijniere

Reversibele gevallen van bijnierinsufficiëntie zijn gemeld bij patiënten die azolen, waaronder voriconazol kregen. Bijnierinsufficiëntie is gemeld bij patiënten die azolen kregen met of zonder gelijktijdige corticosteroïden. Bij patiënten die azolen zonder corticosteroïden kregen, is bijnierinsufficiëntie gerelateerd aan directe remming van steroïdogenese door azolen. Bij patiënten die corticosteroïden innemen, kan de aan de voriconazol gerelateerde CYP3A4-remming van hun metabolisme leiden tot een overmaat aan corticosteroïden en bijnieronderdrukking (zie rubriek 4.5). Cushing-syndroom met en zonder daaropvolgende bijnierinsufficiëntie is ook gemeld bij patiënten die voriconazol gelijktijdig met corticosteroïden kregen.

Patiënten die een langdurige behandeling met voriconazol en corticosteroïden (met inbegrip van inhalatiecorticosteroïden, bijv. budesonide en intranasale corticosteroïden) krijgen, dienen nauwlettend te worden bewaakt op bijnierschorsdisfunctie, zowel tijdens de behandeling als wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt (zie rubriek 4.5). Patiënten dienen geïnstrueerd te worden onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij verschijnselen en klachten van Cushing-syndroom of bijnierinsufficiëntie krijgen.

Langetermijnbehandeling

Langetermijn-blootstelling (behandeling of profylaxe) langer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's en artsen dienen daarom de noodzaak te overwegen om de blootstelling aan Voriconazole Hikma te beperken (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) (waaronder cutane SCC in situ of ziekte van Bowen) is gerapporteerd in relatie tot langetermijnbehandeling met Voriconazole Hikma (zie rubriek 4.8).

Bij transplantatiepatiënten is niet-infectieuze periostitis met verhoogde gehalten fluoride en alkalische fosfatase gemeld. Als een patiënt skeletpijn en radiologische bevindingen ontwikkelt die passen bij periostitis, dient na multidisciplinair advies de stopzetting van de behandeling met Voriconazole Hikma overwogen te worden (zie rubriek 4.8).

Visuele bijwerkingen

Er zijn meldingen geweest van langdurige bijwerkingen met betrekking tot het zicht, inclusief troebel zicht, optische neuritis en papiloedeem (zie rubriek 4.8).

Renale bijwerkingen

Acuut nierfalen werd waargenomen bij ernstig zieke patiënten die met voriconazol behandeld werden. Het is waarschijnlijk dat patiënten die behandeld worden met voriconazol gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen en lijden aan gelijktijdig optredende aandoeningen die een verminderde nierfunctie kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Controle van de nierfunctie

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op de ontwikkeling van een abnormale nierfunctie. Deze controle dient een laboratoriumbeoordeling te omvatten, in het bijzonder van serumcreatinine.

Controle van de pancreasfunctie

Patiënten, vooral kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis (bijv. recente chemotherapie, hematopoëtische stamceltransplantatie [HSCT]) dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met voriconazol. Controle van serumamylase of -lipase kan worden overwogen bij dit klinisch beeld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij pediatrische patiënten onder de leeftijd van twee jaar zijn niet aangetoond (zie rubriek 4.8 en 5.1). Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrische patiënten van twee jaar of ouder. Er werd een hogere frequentie van verhoogde leverenzymen waargenomen bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8). De leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen te worden gecontroleerd. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatriche patiënten van 2 tot <12 jaar met malabsorptie en een voor de leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval is de intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

- Ernstige dermatologische bijwerkingen (inclusief SCC)

De frequentie van fototoxische reacties is hoger bij pediatriche patiënten. Omdat een ontwikkeling naar SCC is gerapporteerd, zijn voor deze groep patiënten stringente maatregelen voor bescherming tegen licht gerechtvaardigd. Kinderen met letsel door veroudering door licht, zoals lentigines of efeliden, worden vermindering van zon en dermatologische controle aanbevolen, zelfs na het stoppen van de behandeling.

Profylaxe

In het geval van behandelingsgerelateerde bijwerkingen (hepatotoxiciteit, ernstige huidreacties inclusief fototoxiciteit en SCC, ernstige of aanhoudende visuele stoornissen en periostitis) moet het gebruik van voriconazol gediskontinueerd worden en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen moet overwogen worden.

Fenytoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor)

Een zorgvuldige controle van de fenytoïnespiegels wordt aanbevolen wanneer fenytoïne samen met voriconazol toegediend wordt. Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

Efavirenz (CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat)

Wanneer voriconazol gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz dient de dosis voriconazol verhoogd te worden tot 400 mg om de 12 uur en dient de dosis efavirenz verlaagd te worden tot 300 mg om de 24 uur (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.5).

Glasdegib (CYP3A4-substraat)

Er wordt verwacht dat door gelijktijdige toediening van voriconazol de plasmaconcentraties van glasdegib zullen stijgen en het risico van QTc-verlenging hoger zal verhogen worden (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een frequente controle van het ECG aanbevolen.

Tyrosinekinaseremmers (CYP3A4-substraat)

Er wordt verwacht dat door gelijktijdige toediening van voriconazol met tyrosinekinaseremmers die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, de plasmaconcentraties van tyrosinekinaseremmers zullen stijgen en het risico van bijwerkingen hoger zal worden verhoogd. Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een dosisvermindering van de tyrosinekinaseremmer en nauwlettende klinische controle aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Rifabutine (een krachtige CYP450-inductor)

Een zorgvuldige controle van de volledige bloedceltelling en van bijwerkingen van rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen wanneer rifabutine samen met voriconazol wordt toegediend. Gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

Ritonavir (een krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat)

Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) dient vermeden te worden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Everolimus (CYP3A4-substraat; P-gp-substraat)

Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentratie significant zal stijgen. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om voor deze situatie aanbevelingen voor dosering te geven (zie rubriek 4.5).

Methadon (CYP3A4-substraat)

Een frequente controle op methadongerelateerde bijwerkingen en toxiciteit, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met voriconazol omdat methadonspiegels na gelijktijdige toediening met voriconazol verhoogd waren. Een dosisvermindering van methadon kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Kortwerkende opiaten(CYP3A4-substraat)

Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die een op alfentanil gelijkende structuur hebben en door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. sufentanil), dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol (zie rubriek 4.5). Aangezien de halfwaardetijd van alfentanil 4-voudig verlengd wordt wanneer alfentanil gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend en aangezien in een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek het gelijktijdig gebruik van voriconazol met fentanyl in een verhoging van de gemiddelde AUC_{0-∞} van fentanyl resulteerde, kan het nodig zijn de opioïdgerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling).

Langwerkende opiaten(CYP3A4-substraat)

Verlaging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. hydrocodon), dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Het kan nodig zijn de opioïdgerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren (zie rubriek 4.5).

Fluconazol (CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer)

De gelijktijdige toediening van oraal voriconazol en oraal fluconazol resulteerde in een significante verhoging van de C_{max} en AUC_τ van voriconazol bij gezonde proefpersonen. De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect zou kunnen elimineren, werd niet vastgesteld. Controle van de met voriconazol geassocieerde bijwerkingen is aanbevolen als voriconazol opeenvolgend na fluconazol wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 217,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 10,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Cyclodextrines

Het poeder voor oplossing voor infusie bevat cyclodextrines (3.200 mg cyclodextrines in elke injectieflacon, overeenkomend met 160 mg/ml indien gereconstitueerd in 20 ml, zie rubriek 2 en 6.1) die invloed kunnen hebben op de eigenschappen (zoals toxiciteit) van de werkzame stof en andere geneesmiddelen. De veiligheidsaspecten van cyclodextrines zijn in overweging genomen tijdens de ontwikkeling en veiligheidsbeoordeling van het geneesmiddel.

Aangezien cyclodextrines worden uitgescheiden door de nieren kan accumulatie van cyclodextrines optreden bij patiënten met matige tot ernstige nierdisfunctie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voriconazol wordt gemetaboliseerd door, en remt de activiteit van, cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9, en CYP3A4. Remmers en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen. Ook is het mogelijk dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen die door deze CYP450 iso-enzymen worden gemetaboliseerd, vooral van stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 omdat voriconazol een krachtige CYP3A4-remmer is, hoewel de mate waarin de AUC verhoogd wordt substraatafhankelijk is (zie onderstaande tabel).

Tenzij anders wordt aangegeven zijn onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij gezonde volwassen mannen bij wie meervoudige toedieningen tot steady state hebben plaatsgevonden, met oraal toegediende voriconazol tweemaal daags (BID) 200 mg. Deze resultaten zijn relevant voor andere populaties en toedieningswijzen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer voriconazol wordt toegediend bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengen. Wanneer ook de mogelijkheid bestaat dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 iso-enzymen (bepaalde antihistaminica, kinidine, cisapride, pimozide en ivabradine) is gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie hieronder en in rubriek 4.3).

Tabel interacties

Interacties tussen voriconazol en andere geneesmiddelen zijn hieronder in een tabel opgesteld (eenmaal daags als “QD”, tweemaal daags als “BID”, driemaal daags als “TID” en niet vastgesteld als “ND”). De richting van de pijl voor elke farmacokinetische parameter is gebaseerd op het 90% betrouwbaarheidsinterval van het meetkundig gemiddelde dat binnen ($\leftrightarrow$), onder ($\downarrow$) of boven ($\uparrow$) het bereik van 80-125% ligt. De asterisk (*) geeft een interactie in twee richtingen aan. AUC_{τ} , AUC_t en $AUC_{0-\infty}$ staan voor oppervlakte onder de curve van een doseringsinterval, respectievelijk van tijdstip nul tot het moment met waarneembare metingen en van tijdstip nul tot oneindig.

De interacties in de tabel worden in de volgende volgorde gepresenteerd: contra-indicaties, interacties waarbij een aanpassing van de dosis en zorgvuldige klinische en/of biologische

controle vereist is en uiteindelijk de interacties die geen significante farmacokinetische interactie zijn maar die mogelijk wel klinisch interessant zijn voor dit behandelgebied.

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Astemizol, cisapride, pimozone, Kinidine, terfenadine en ivabradine <i>[CYP3A4-substraten]</i>	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (waaronder onder andere: fenobarbital, mefobarbital) <i>[krachtige CYP450-inductoren]</i>	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentraties van voriconazol significant laten dalen.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Efavirenz (een niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer) <i>[CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</i> Efavirenz 400 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, gelijktijdige toediening met voriconazol 400 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Voriconazol C_{max} 61% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 77% In vergelijking met efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7%	Het gebruik van standaarddoses voriconazol met efavirenz doses van 400 mg QD of hoger is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) Voriconazol kan gelijktijdig met efavirenz toegediend worden als de onderhoudsdosis voriconazol verhoogd wordt tot 400 mg BID en de dosis efavirenz verlaagd wordt tot 300 mg QD. Wanneer de behandeling met voriconazol stopt, dient de aanvangsdosis efavirenz hervat te worden (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Ergotalkaloïden (waaronder onder andere: ergotamine, dihydro-ergotamine) <i>[CYP3A4 substraten]</i>	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van ergotalkaloïden en ergotisme veroorzaakt.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Lurasidon <i>[CYP3A4-substraat]</i>	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van lurasidon.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Naloxegol [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van naloxegol.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Rifabutine [krachtige CYP450-inductor] 300 mg QD 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 350 mg voriconazol BID)* 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol BID)*	Voriconazol C _{max} ↓ 69% Voriconazol AUC _τ ↓ 78% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↓ 4% Voriconazol AUC _τ ↓ 32% Rifabutine C _{max} ↑ 195% Rifabutine AUC _τ ↑ 331% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↑ 104% Voriconazol AUC _τ ↑ 87%	Gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine dient vermeden te worden tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. De onderhoudsdosis van voriconazol kan verhoogd worden tot 5 mg/kg intraveneus BID of van 200 mg tot 350 mg oraal BID (100 mg tot 200 mg oraal BID bij patiënten van minder dan 40 kg) (zie rubriek 4.2). Nauwgezet monitoren van de volledige bloedwaarden en bijwerkingen op rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen wanneer rifabutine gelijktijdig wordt toegediend et voriconazol.
Rifampicine (600 mg QD) [krachtige CYP450-inductor]	Voriconazol C _{max} ↓ 93% Voriconazol AUC _τ ↓ 96%	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Ritonavir (proteaseremmer) [krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en –substraat] Hoge dosis (400 mg BID) Lage dosis (100 mg BID)*	Ritonavir C _{max} en AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} ↓ 66% Voriconazol AUC _τ ↓ 82% Ritonavir C _{max} ↓ 25% Ritonavir AUC _τ ↓ 13% Voriconazol C _{max} ↓ 24% Voriconazol AUC _τ ↓ 39%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doses ritonavir (400 mg en hoger BID) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg BID) dient vermeden te worden, tenzij een beoordeling van het voordeel/risico het gebruik van voriconazol bij de patiënt rechtvaardigt.
Sint-janskruid [CYP450-inductor; P-gp-inductor]	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek,	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

300 mg TID (gelijktijdig toegediend met een enkelvoudige dosis 400 mg voriconazol)	Voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	
Tolvaptan [CYP3A-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van tolvaptan.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Venetoclax [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet klinisch onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van venetoclax significant laat stijgen.	Gelijktijdige toediening van voriconazol is bij het instellen en tijdens de dosistitratiefase van venetoclax gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Verlaging van de dosis venetoclax is nodig volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van venetoclax tijdens doorlopende dagelijkse dosering; zorgvuldige controle op tekenen van toxiciteit wordt aanbevolen.
Fluconazol (200 mg QD) [CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer]	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC_{τ} ND	De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect zou kunnen elimineren, werd niet vastgesteld. Controle van de met voriconazol geassocieerde bijwerkingen wordt aanbevolen als voriconazol opeenvolgend na fluconazol wordt gebruikt.
Fenytoïne [CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor] 300 mg QD 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol BID)*	 Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenytoïne C_{max} ↑ 67% Fenytoïne AUC_{τ} ↑ 81% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 39%	Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Zorgvuldige controle van plasmaspiegels van fenytoïne wordt aanbevolen. Fenytoïne kan gelijktijdig met voriconazol toegediend worden mits de onderhoudsdosis voriconazol is verhoogd tot 5 mg/kg IV BID of van 200 mg tot 400 mg oraal BID (100 mg tot 200 mg

		oraal BID bij patiënten van minder dan 40 kg) (zie rubriek 4.2).
Letemovir [CYP2C9- en CYP2C19-inductor]	Voriconazol C _{max} ↓ 39% Voriconazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C ₁₂ ↓ 51%	Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met letermovir niet kan worden vermeden, controleer dan op verminderde effectiviteit van voriconazol.
Flucloxacilline [CYP450-inductor]	Er zijn gevallen gemeld van significante dalingen in de plasmaconcentraties van voriconazol.	Als de gelijktijdige toediening van voriconazol en flucloxacilline niet kan worden vermeden, dient de patiënt te worden gecontroleerd op eventueel verlies van de werkzaamheid van voriconazol (bijv. middels therapeutisch drug monitoring, TDM). De dosis voriconazol dient mogelijk te worden verhoogd.
Glasdegib [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van glasdegib en verhoogd risico van QTc-verlenging.	Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een frequente controle van het ECG aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Tyrosinekinaseremmers (waaronder onder andere: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van tyrosinekinaseremmers die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, laten stijgen.	Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een verlaging van de dosis tyrosinekinaseremmer en nauwlettende klinische controle aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Anticoagulantia Warfarine (30 mg enkelvoudige dosis, gelijktijdig toegediend met 300 mg voriconazol BID) [CYP2C9-substraat] Ander orale cumarinepreparaten (waaronder onder andere: fenprocoumon en acenocoumarol) [CYP2C9- en CYP3A4-substraten]	Maximale toename in protrombinetijd was ongeveer tweevoudig. Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van cumarinepreparaten laten stijgen die op hun beurt een toename van de protrombinetijd kunnen veroorzaken.	Zorgvuldige controle van de protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietesten wordt aanbevolen en de dosis anticoagulantia dient dienovereenkomstig aangepast te worden.
Ivacaftor [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen	Verlaging van de dosis ivacaftor wordt aanbevolen.

	plasmaconcentraties van ivacaftor, met een risico op ernstiger bijwerkingen.	
Benzodiazepinen [<i>CYP3A4-substraten</i>] Midazolam (0,05 mg/kg IV enkelvoudige dosis) Midazolam (7,5 mg orale enkelvoudige dosis) Andere benzodiazepinen (waaronder onder andere: triazolam, alprazolam)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-voudig In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam C_{max} ↑ 3,8-voudig Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-voudig Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van andere benzodiazepinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en een verlenging van het sedatieve effect veroorzaken.	Verlaging van de dosis benzodiazepinen dient overwogen te worden.
Immunosuppressiva [<i>CYP3A4-substraten</i>] Sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis) Everolimus [<i>ook P-gp-substraat</i>] Ciclosporine (bij stabiele niertransplantatiepatiënten die langdurig met ciclosporine worden behandeld)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-voudig Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-voudig Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van everolimus. Ciclosporine C_{max} ↑ 13% Ciclosporine AUC_{τ} ↑ 70%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentraties significant zullen stijgen (zie rubriek 4.4). Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al ciclosporine gebruiken, wordt aanbevolen om de dosis ciclosporine te halveren en de ciclosporinespiegel zorgvuldig in de gaten te houden. Verhoogde ciclosporinespiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Wanneer voriconazol wordt</u>

Tacrolimus (0,1 mg/kg enkelvoudige dosis)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	<u>gestaakt, dienen de ciclosporinespiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden en de dosis verhoogd te worden indien nodig.</u> Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al tacrolimus gebruiken wordt aanbevolen om de dosis tacrolimus te verlagen tot een derde van de originele dosis en om de tacrolimusspiegels nauwgezet in de gaten te houden. Verhoogde tacrolimusspiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Wanneer het gebruik van voriconazol gestaakt wordt dienen de tacrolimusspiegels nauwgezet te worden gecontroleerd en de dosis zo nodig verhoogd.</u>
Langwerkende opiaten [CYP3A4-substraten] Oxycodon (10 mg eenmalige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7-voudig Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-voudig	Verlaging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. hydrocodon) dient overwogen te worden. Regelmatige controle op bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van opiaten kan noodzakelijk zijn.
Methadon (32-100 mg QD) [CYP3A4 -substraat]	R-methadon (actief) C_{max} ↑ 31% R-methadon (actief) AUC_t ↑ 47% R-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_t ↑ 103%	Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit die geassocieerd worden met het gebruik van methadon, waaronder verlenging van het QTc-interval, is aanbevolen. Verlaging van de dosis methadon kan nodig zijn.
Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) [CYP2C9-substraten] Ibuprofen (400 mg enkelvoudige dosis)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%	Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit

Diclofenac (50 mg enkelvoudige dosis)	Diclofenac $C_{\max}$ ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	die gerelateerd zijn aan het gebruik van NSAID's, wordt aanbevolen. Verlaging van de dosering NSAID's kan nodig zijn.
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19-remmer; CYP2C19-en CYP3A4-substraat]	Omeprazol $C_{\max}$ ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazol $C_{\max}$ ↑ 15% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 41% Andere protonpompremmers die een CYP2C19-substraat zijn kunnen ook geremd worden door voriconazol en dit kan leiden tot stijging van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	Aanpassing van de dosering van voriconazol wordt niet aanbevolen. Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al een omeprazoldosis van 40 mg of hoger gebruiken, wordt aanbevolen de omeprazoldosering te halveren.
Orale anticonceptiva* [CYP3A4-substraat; CYP2C19-remmer] 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%	Controle op de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het gebruik van orale anticonceptiva, naast controle op de bijwerkingen van voriconazol, wordt aanbevolen.
Kortwerkende opiaten [CYP3A4-substraten] Alfentanil (20 µg/kg enkelvoudige dosis, met gelijktijdig gebruik van naloxone) Fentanyl (5 µg/kg enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-voudig In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-voudig	Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en ander kortwerkende opiaten die in structuur lijken op alfentanil en die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. sufentanil) dient overwogen te worden. Langdurige en regelmatige controle op ademhalingsdepressie en andere aan opiaten gerelateerde bijwerkingen wordt aanbevolen.
Statinen (bijv. lovastatine) [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van statinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, laat stijgen en kan leiden tot rabdomyolyse.	Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met statinen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 niet kan worden vermeden, dient verlaging van de dosis statinen overwogen te worden.
Sulfonylureumderivaten (waaronder onder andere: tolbutamide, glipizide, glyburide) [CYP2C9-substraten]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van sulfonylureumderivaten laat stijgen en kan leiden tot	Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen. Verlaging van de dosis sulfonylureumderivaten

	hypoglykemie.	dient overwogen te worden.
Vinca-alkaloïden (waaronder onder andere: vincristine en vinblastine) [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van vinca-alkaloïden laat stijgen en kan leiden tot neurotoxiciteit.	Verlaging van de dosis vinca-alkaloïden dient overwogen te worden.
Andere hiv-proteaseremmers (waaronder onder andere: saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* [CYP3A4-substraten en remmers]	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> -onderzoek laat zien dat voriconazol het metabolisme van hiv-proteaseremmers kan remmen en het metabolisme van voriconazol kan ook geremd worden door de hiv-proteaseremmers.	Zorgvuldige controle op ieder optreden van medicamenteuze toxiciteit en/of verlies van werkzaamheid en aanpassing van de dosering kan nodig zijn.
Andere niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTR's) (waaronder onder andere: delavirdine, nevirapine)* [CYP3A4-substraten, remmers of CYP450-inductoren]	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> onderzoek laat zien dat het metabolisme van voriconazol geremd kan worden door NNRTI's en voriconazol kan het metabolisme van NNRTR's remmen. De bevindingen van het effect van efavirenz op voriconazol suggereren dat het metabolisme van voriconazol in gang kan worden gezet door een NNRTI.	Zorgvuldige controle op ieder optreden van medicamenteuze toxiciteit en/of verlies van werkzaamheid en aanpassing van de dosering kan nodig zijn.
Tretinoïne [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de concentraties van tretinoïne laten stijgen en het risico op bijwerkingen (pseudotumor cerebri, hypercalciëmie) verhogen.	Aanpassing van de dosering tretinoïne wordt aanbevolen tijdens de behandeling met voriconazol en na stopzetting ervan.
Cimetidine (400 mg BID) [niet-specifieke- CYP450-remmer en verhoogt pH in de maag]	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 23%	Geen aanpassing van dosering nodig
Digoxine (0,25 mg QD) [P-gp-substraat]	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-remmer en – substraat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Macroliden Erytromycine (1 g BID) [CYP3A4-remmer] Azitromycine (500 mg QD)	Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} ↔ Het effect van voriconazol op erytromycine en azitromycine is niet bekend.	Geen aanpassing van dosering nodig
Mycofenolzuur (1 g enkelvoudige dosis) [UDP-	Mycofenolzuur C_{max} ↔ Mycofenolzuur AUC_t	Geen aanpassing van dosering nodig

<i>glucuronyltransferase-substraat]</i>	↔	
Corticosteroiden Prednisolon (60 mg enkelvoudige dosis) [<i>CYP3A4-substraat</i>]	Prednisolon $C_{\max}$ ↑11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑34%	Geen aanpassing van dosering nodig Patiënten die een langdurige behandeling met voriconazol en corticosteroiden (met inbegrip van inhalatiecorticosteroiden, bijv. budesonide en intranasale corticosteroiden) krijgen, dienen nauwlettend te worden bewaakt op bijnierschorsdisfunctie, zowel tijdens de behandeling als wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).
Ranitidine (150 mg BID) [<i>verhoogt de pH in de maag</i>]	Voriconazol $C_{\max}$ en AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van voriconazol bij zwangere vrouwen beschikbaar.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

Voriconazol Hikma mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten altijd effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Borstvoeding

De uitscheiding van voriconazol in de moedermelk is niet onderzocht. De borstvoeding moet worden stopgezet bij het opstarten van de behandeling met Voriconazol Hikma.

Vruchtbaarheid

In een dierstudie was geen stoornis van de vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Voriconazol Hikma heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het kan aanleiding geven tot voorbijgaande en reversibele veranderingen van het gezichtsvermogen met inbegrip van wazig zien, veranderde of verhoogde visuele waarneming en/of fotofobie. Patiënten met deze symptomen dienen dan ook mogelijk gevaarlijke handelingen te vermijden, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij volwassenen is gebaseerd op een geïntegreerde database met veiligheidsgegevens van meer dan 2.000 personen (inclusief 1.603 volwassen patiënten in therapeutische studies) en nog eens 270 volwassenen in profylaxe studies. Ze vertegenwoordigen een heterogene populatie waaronder patiënten met hematologische maligniteit, HIV-geïnfecteerde patiënten met oesofageale candidiasis en therapieresistente schimmelinfecties, niet-neutropene patiënten met candidemie of aspergillose en gezonde vrijwilligers.

De meest gerapporteerde bijwerkingen waren: visuele stoornissen, pyrexie, huiduitslag, braken, misselijkheid, diarree, hoofdpijn, perifeer oedeem, afwijkingen in leverfunctietesten, ademnood en abdominale pijn.

De ernst van deze bijwerkingen was meestal weinig ernstig tot matig ernstig. Er werden geen klinisch significante verschillen gezien bij analyse van de veiligheidsgegevens naar leeftijd, ras of geslacht.

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

In de onderstaande tabel worden, aangezien het merendeel van de studies open onderzoek betrof, de bijwerkingen ongeacht de oorzaak en hun frequentie categorieën bij 1.873 volwassenen uit gepoolde therapeutische (1.603) en profylaxe (270) studies opgesomd en ingedeeld naar systeem/orgaanklasse.

Frequentie categorieën worden als volgt uitgedrukt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met voriconazol:

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		sinusitis	pseudomembraneu- ze colitis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		plaveisel-celcarci- noom (waaronder cutane SCC in situ of ziekte van Bowen)*, **			
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		agranulocytose ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anemie	beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie	diffuse intravasculaire coagulatie	
Immuunsys- teemaandoe- ningen			overgevoeligheid	anafylactoïde reactie	
Endocriene aandoeningen			bijnierschorsinsuf- ficiëntie, hypothyreoïdie	hyperthyreoïdie	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	perifeer oedeem	hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie			
Psychische stoornissen		depressie, hallucinatie, angst, insomnia, agitatie, verwardheid			
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn	convulsie, syncope, tremor, hypertonie ³ , paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	hersenoedeem, encefalopathie ⁴ , extrapiramidale stoornis ⁵ , perifere neuropathie, ataxie, hypesthesie, dysgeusie	leverencefalopa- thie, syndroom van Guillain- Barré, nystagmus	
Oogaandoe- ningen	visuele stoornis ⁶	retinale bloeding	oogzenuwstoornis ⁷ , papiloedeem ⁸ , oculogyre crisis, diplopie, scleritis, blefaritis	optische atrofie, corneatroebeling	

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequent e niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
Evenwichts- orgaan- en ooraandoe- ningen			hypoacusis, vertigo, tinnitus		
Hartaandoe- ningen		supraventriculaire aritmie, tachycardie, bradycardie	ventrikelfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, ventriculaire tachycardie, verlengde QT op het elektrocardiogram, supraventriculaire tachycardie	torsade de pointes, volledig atrioventriculair blok, bundeltakblok, nodaal ritme	
Bloedvataan- doeningen		hypotensie, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	ademnood ⁹	‘acute respiratory distress’-syndroom, longoedeem			
Maagdarm- stelselaandoe- ningen	diarree, braken, buikpijn, misselijkheid	cheilitis, dyspepsie, obstipatie, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, gezwollen tong, duodenitis, gastro- enteritis, glossitis		
Lever- en galaandoe- ningen	afwijkingen in leverfunctie testen	geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis ¹⁰	leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis		
Huid- en onderhuidaan- doeningen	huiduitslag	exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculo- papulaire huiduitslag, pruritus, erytheem , fototoxiciteit**	syndroom van Stevens-Johnson ⁸ , purpura, urticaria, allergische dermatitis, papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, eczeem	toxische epidermale necrolyse ⁸ , geneesmiddelenr- eactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁸ , angio-oedeem, actinische	cutane lupus erythema- todes*, efeliden*, lentigo*

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
				keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmiddel- overgevoelig- heid	
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		rugpijn	Artritis, periostitis*,**		
Nier- en urine- en aandoeningen		acuut nierfalen, hematurie	tubulaire necrose van de nier, proteïnurie, nefritis		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis- sen	pyrexie	pijn op de borst, aangezichtsoedeem ¹¹ , asthenie, rillingen	reactie op de infuusplaats, griepigheid		
Onderzoeken		verhoogde bloedcreatinine- spiegel	verhoogde bloedureumspiegel, verhoogde bloedcholesterol- spiegel		

*bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen

**frequentie categorie is gebaseerd op een observationeel onderzoek waarbij real-world data van secundaire gegevensbronnen uit Zweden werd gebruikt

¹ Inclusief febriele neutropenie en neutropenie.

² Inclusief immuun trombocytopenische purpura.

³ Inclusief nekstijfheid en tetanie.

⁴ Inclusief hypoxisch-ischemische encefalopathie en metabole encefalopathie.

⁵ Inclusief acathisie en parkinsonisme.

⁶ Zie de paragraaf “Visuele stoornissen” in rubriek 4.8.

⁷ Na het op de markt brengen zijn er meldingen geweest van langdurige optische neuritis. Zie rubriek 4.4.

⁸ Zie rubriek 4.4.

⁹ Inclusief dyspneu en inspanningskortademigheid.

¹⁰ Inclusief leverletsel veroorzaakt door geneesmiddelengebruik, toxische hepatitis, hepatocellulair letsel en hepatotoxiciteit.

¹¹ Inclusief periorbitaal oedeem, lipoeedeem en mondoedeem.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Visuele stoornissen

In klinisch onderzoek kwamen visuele stoornissen (inclusief wazig zien, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, kleurenblindheid, cyanopsie, oogaandoeningen, halogezicht, nachtblindheid, oscillopsie, fotopsie, flikkerscotoom, verminderd scherpzien, helderheid gezichtsvermogen, gezichtsvelduitval, glasvochtinsluitels en xanthopsie) met voriconazol zeer vaak voor. Deze visuele stoornissen waren van voorbijgaande aard en volledig reversibel, waarbij het grootste deel spontaan binnen 60 minuten verdween en er werden geen klinisch significante langdurige visuele effecten waargenomen. Er waren aanwijzingen dat dit afneemt bij herhaalde toediening van voriconazol. De visuele stoornissen waren meestal mild en gaven slechts zelden aanleiding tot stopzetten van de behandeling en waren niet in verband gebracht met blijvende letsels op lange termijn. Visuele stoornissen kunnen verband houden met hogere plasmaconcentraties en/of doseringen.

Het werkingsmechanisme is onbekend; het aangrijpingspunt ligt zeer waarschijnlijk binnen de retina. In een studie waarin bij gezonde vrijwilligers de impact van voriconazol op de retinale functie werd onderzocht, veroorzaakte voriconazol een daling in de amplitude van de electroretinogram (ERG) golf. Het ERG meet elektrische stromen in de retina. De ERG-veranderingen verergerden niet tijdens 29 behandelingsdagen en waren volledig reversibel wanneer de toediening van voriconazol werd stopgezet.

Er zijn postmarketing meldingen geweest van langdurige visuele bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Huidreacties

Huidreacties kwamen zeer vaak voor bij patiënten die behandeld worden met voriconazol in klinische studies. Deze patiënten vertoonden echter ernstige onderliggende aandoeningen en kregen tegelijkertijd verscheidene geneesmiddelen toegediend. De meerderheid van de gevallen van huiduitslag was licht tot matig ernstig. Tijdens een behandeling met voriconazol hebben zich bij patiënten bijwerkingen met ernstige huidreacties (SCAR's) voorgedaan, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) (soms), toxische epidermale necrolyse (TN) (zelden), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zelden) en erythema multiforme (zelden) (zie rubriek 4.4).

Een patiënt die huiduitslag ontwikkelt, dient zorgvuldig gecontroleerd te worden. De behandeling met Voriconazol Hikma dient te worden stopgezet wanneer de uitslag zich uitbreidt. Huidreacties als gevolg van overgevoeligheid voor licht zoals efeliden, lentigo en actinische keratose zijn gerapporteerd, in het bijzonder bij langdurige therapie (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen gemeld van plaveiselcelcarcinoom van de huid (waaronder cutane SCC in situ of ziekte van Bowen) bij patiënten die langere tijd worden behandeld met voriconazol; het mechanisme is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Leverfunctietesten

Over het algemeen bedroeg in het klinisch onderzoeksprogramma met voriconazol de incidentie van $>3 \times \text{ULN}$ verhoogde transaminasewaarden (niet noodzakelijkerwijs een bijwerking) 18,% (319/1.768) bij volwassenen en 25,8% (73/283) bij pediatrie patiënten die voriconazol kregen voor gepoold therapeutisch en profylactisch gebruik. Afwijkingen in de leverfunctiewaarden kunnen verband houden met hogere plasmaconcentraties en/of doseringen. De meerderheid van de afwijkende leverfunctiewaarden normaliseerde ofwel gedurende de behandeling zonder aanpassen van de dosering, ofwel na aanpassen van de dosering, met inbegrip van stopzetten van de behandeling.

Voriconazol werd in verband gebracht met gevallen van ernstige levertoxiciteit bij patiënten

met andere ernstige, onderliggende aandoeningen. Hier zijn gevallen inbegrepen van geelzucht, hepatitis en leverfalen met de dood tot gevolg (zie rubriek 4.4).

Infusie-gerelateerde reacties

Tijdens infusie van de intraveneuze formulering van voriconazol bij gezonde personen, zijn anafylactoid-achtige reacties, waaronder blozen, koorts, zweten, tachycardie, beklemd gevoel op de

borst, dyspnoe, flauwte, misselijkheid, jeuk en huiduitslag voorgekomen. De symptomen verschenen onmiddellijk na het starten van de infusie (zie rubriek 4.4).

Profylaxe

In een open-label, vergelijkende, multicenter studie waarin voriconazol en itraconazol werden vergeleken als primaire profylaxe bij volwassen en adolescente allogene HSCT-ontvangers zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI, werd als gevolg van bijwerkingen bij 39,3% van de proefpersonen permanent discontinueren van voriconazol gerapporteerd, tegen 39,6% van de proefpersonen in de itraconazol-groep. Bij de behandeling optredende hepatische bijwerkingen resulteerden in het permanent discontinueren van de onderzoeksmedicatie bij 50 proefpersonen (21,4%) behandeld met voriconazol en bij 18 proefpersonen (7,1%) behandeld met itraconazol.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van voriconazol werd onderzocht bij 288 pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar (169) en van 12 tot < 18 jaar (119) die in klinische studies voriconazol kregen voor profylaxe (183) en therapeutisch gebruik (105). De veiligheid van voriconazol werd daarnaast onderzocht bij nog eens 158 pediatrische patiënten van 2 tot < 12 jaar in "compassionate use"-programma's. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van voriconazol bij de pediatrische populatie vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Bij pediatrische patiënten werd echter een trend van een hogere frequentie waargenomen van verhoogde leverenzymen die werden gemeld als bijwerking in klinische studies dan bij volwassenen (verhoogde transaminasewaarden bij 14,2% van de pediatrische patiënten en bij 5,3% van de volwassenen). Post-marketing gegevens wijzen erop dat huidreacties (met name erytheem) mogelijk vaker voorkomen bij pediatriche patiënten dan bij volwassenen. Bij de 22 patiënten jonger dan 2 jaar die voriconazol toegediend kregen in een "compassionate use" programma, zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd (waarbij een verband met voriconazol niet kon worden uitgesloten): fotosensitiviteitsreactie (1), aritmie (1), pancreatitis (1), verhoogde bilirubinespiegel in het bloed (1), verhoogde leverenzymen (1), huiduitslag (1) en papiloedeem (1).

Er zijn postmarketing meldingen van pancreatitis bij pediatriche patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische studies deden zich 3 gevallen van accidentele overdosering voor. Al deze gevallen kwamen voor bij pediatriche patiënten die tot het vijfvoudige van de aanbevolen intraveneuze dosis van voriconazol kregen toegediend. In één geval werd als bijwerking fotofobie gedurende 10 minuten gerapporteerd.

Er is geen antidotum bekend tegen voriconazol.

Voriconazol wordt gehemodialyseerd met een klaring van 121 ml/min. De intraveneuze hulpstof, SBECD, wordt gehemodialyseerd met een klaring van 55 ml/min. Bij een overdosis kan hemodialyse helpen om voriconazol en SBECD uit het lichaam te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, triazolderivaten, ATC-code: J02A C03

Werkingsmechanisme

Voriconazol behoort tot de antimycotica uit de triazolen-groep. Het primaire werkingsmechanisme van voriconazol berust op remming van - door het fungale cytochroom P450 gemedieerde - 14 α -lanosterol demethylering, een essentiële stap in de fungale biosynthese van ergosterol. De opstapeling van 14- α - methylsterolen correleert met daaropvolgende depletie van ergosterol in de schimmelcelmembraan en is mogelijk verantwoordelijk voor de antimycotische werking van voriconazol. Onderzoek heeft aangetoond dat voriconazol selectiever is voor de fungale cytochroom P450-enzymen van schimmels dan voor verschillende cytochroom P450-enzymssystemen van zoogdieren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

In 10 therapeutische studies bedroeg de mediaan voor de gemiddelde en maximale plasmaconcentraties in individuele patiënten in alle studies respectievelijk 2425 ng/ml (interkwartielbereik 1193 tot 4380 ng/ml) en 3742 ng/ml (interkwartielbereik 2027 tot 6302 ng/ml). Er werd geen positief verband gevonden tussen de gemiddelde, maximale of minimale plasmaconcentraties van voriconazol en de werkzaamheid in behandelstudies, en dit verband is niet in profylaxe studies onderzocht.

Farmacokinetische-farmacodynamische analyses van klinische onderzoeksgegevens toonden een positief verband aan tussen de plasmaconcentraties van voriconazol enerzijds en zowel afwijkingen in de leverfunctietesten als gezichtsstoornissen anderzijds. Er zijn geen dosisaanpassingen onderzocht in profylaxe studies.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij in vitro-onderzoek laat voriconazol een breed antimycotisch werkingsspectrum zien met antifungale potentie tegen *Candida*-soorten (waaronder *C. krusei* die resistent is tegen fluconazol, en resistente stammen van *C. glabrata* en *C. albicans*) en fungicide werking tegen alle *Aspergillus*-soorten die zijn onderzocht. Daarnaast laat voriconazol *in vitro* een fungicide werking zien tegen opkomende fungale pathogenen, zoals *Scedosporium* of *Fusarium* die beide een beperkte gevoeligheid hebben voor bestaande antimycotica.

Klinische werkzaamheid gedefinieerd als gedeeltelijke of volledige respons werd aangetoond voor *Aspergillus* spp., waaronder *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; voor *Candida* spp., waaronder *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*; en een beperkt aantal van *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* en *C. guilliermondii*, voor *Scedosporium* spp., waaronder *S. apiospermum*, *S. prolificans*; en voor *Fusarium* spp.

Andere behandelde schimmelinfecties (vaak met ofwel gedeeltelijke of volledige respons, zie verder onder ‘Klinische ervaring’) omvatten geïsoleerde gevallen van infectie met *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. waaronder *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* en *Trichosporon* spp., waaronder *T. beigeli*.

Er werd *in vitro* werking waargenomen tegen klinische isolaten van *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. en *Histoplasma capsulatum*, waarbij de meeste stammen geremd werden door concentraties van voriconazol tussen 0,05 en 2 µg/ml.

Er werd *in vitro* werking waargenomen tegen de volgende pathogenen, maar de klinische betekenis ervan is onbekend: *Curvularia* spp. en *Sporothrix* spp.

Breekpunten

Alvorens de therapie te starten, dient men monsters te nemen om de schimmels in cultuur te brengen en om andere relevante laboratoriumonderzoeken (serologie, histopathologie) te verrichten teneinde de ziekteverwekkende organismen te isoleren en te identificeren. De therapie mag ingesteld worden voordat de kweekresultaten en de resultaten van andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn. Wanneer deze resultaten echter beschikbaar komen, dient de anti-infectieuze behandeling daaraan aangepast te worden.

De soorten die meestal betrokken zijn bij menselijke infecties omvatten *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* en *C. krusei*. Al deze soorten tonen gewoonlijk minimale inhiberende concentraties (MIC's) van minder dan 1 mg/l voor voriconazol.

De *in vitro* activiteit van voriconazol tegen *Candida*-soorten is nochtans niet uniform. Voor *C. glabrata* zijn met name de MIC's van voriconazol voor fluconazol-resistente isolaten proportioneel hoger dan die van fluconazol-gevoelige isolaten. Daarom moet elke poging ondernomen worden om *Candida* tot op soortniveau te identificeren. Als een antifungale gevoeligheidsbepaling beschikbaar is, kunnen de MIC-resultaten worden geïnterpreteerd met gebruik van de breekpunt-criteria die door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn vastgesteld.

EUCAST breekpunten

<u>Candida- en Aspergillus-soorten</u>	Minimale inhiberende concentratie (MIC) breekpunt (mg/l)	
	≤G (Gevoelig)	>R (Resistent)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	IE (<i>Insufficient Evidence</i>)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	IE	IE
Niet-soortgebonden breekpunten voor <i>Candida</i> ³	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1

<i>Aspergillus flavus</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	IE ⁵	IE ⁵
Niet-soortgebonden breekpunten ⁶	IE	IE

¹ Stammen met MIC-waarden boven het S/I (*Susceptible/Intermediate*)-breekpunt zijn zeldzaam, of nog niet gerapporteerd. De identificatie en antifungale gevoeligheidsbepalingen van deze isolaten moeten herhaald worden en als het resultaat wordt bevestigd, moet het isolaat naar een referentielaboratorium gestuurd worden. Totdat er bewijs is voor een klinische respons voor bevestigde isolaten met MIC boven het huidige resistentiebreekpunt, dient het isolaat te worden gerapporteerd als resistent. Een klinische respons van 76% werd bereikt bij infecties veroorzaakt door de hieronder vermelde soorten wanneer de MIC's lager waren dan of gelijk aan de epidemiologische *cut-offs*. Daarom worden de wildtype populaties van *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis* als gevoelig beschouwd.

² De ECOFF's (*epidemiological cut-off-waarden*) voor deze soorten zijn over het algemeen hoger dan voor *C. albicans*.

³ Niet-soortgebonden breekpunten zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van farmacokinetische/farmacodynamische gegevens en zijn onafhankelijk van de MIC-distributies van specifieke *Candida*-soorten. Ze zijn enkel te gebruiken voor organismen die geen specifieke breekpunten hebben.

⁴ ATU (*Area of Technical Uncertainty*) is 2. Rapporteer als R met de volgende opmerking: "In sommige klinische situaties (niet-invasieve vormen van infectie) kan voriconazol worden gebruikt mits voldoende blootstelling kan worden verzekerd".

⁵ De ECOFF's voor deze soorten zijn over het algemeen één tweevoudige verdunning hoger dan voor *A. fumigatus*.

⁶ Niet-soortgebonden breekpunten zijn niet vastgesteld.

Klinische ervaring

In deze sectie wordt een succesvolle afloop gedefinieerd als een volledige of gedeeltelijke respons.

Aspergillus-infecties–werkzaamheid bij aspergillose-patiënten met een slechte prognose

Voriconazol vertoont *in vitro* een fungicide werking tegen *Aspergillus* spp. De doeltreffendheid en de overlevingswinst van voriconazol versus conventionele behandeling met amfotericine B in de eerstelijnsbehandeling van acute invasieve aspergillose werd aangetoond in een open, gerandomiseerde, multicentrische studie bij 277 immunogecompromitteerde patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden. Voriconazol werd intraveneus toegediend met een oplaaddosis van 6 mg/kg elke 12 uur tijdens de eerste 24 uur, gevolgd door een onderhoudsdosis van 4 mg/kg elke 12 uur gedurende minimaal 7 dagen. De behandeling kon daarna omgezet worden naar de orale formulering met een dosis van 200 mg elke 12 uur. De mediane duur van een IV voriconazolbehandeling was 10 dagen (bereik 2 – 85 dagen). Na afloop van de IV voriconazolbehandeling was de mediane duur van de orale voriconazolbehandeling 76 dagen (bereik 2 – 232 dagen).

Een bevredigende globale respons (volledige of gedeeltelijke genezing van alle aan de infectie toe te schrijven symptomen, tekens, radiografische/bronchoscopische afwijkingen die aanvankelijk aanwezig waren) werd vastgesteld bij 53% van de met voriconazol behandelde patiënten versus 31% van de patiënten die het vergelijkende geneesmiddel toegediend kregen. Het overlevingspercentage op 84 dagen lag voor voriconazol statistisch significant hoger dan voor het vergelijkende geneesmiddel en er werd een klinisch en statistisch significante winst aangetoond in het voordeel van voriconazol voor wat betreft de tijd tot overlijden en de tijd tot het staken van de medicatie wegens toxiciteit.

Deze studie bevestigde de resultaten van een vroeger prospectief onderzoek, waar er positieve resultaten werden geboekt bij personen met risicofactoren voor een slechte prognose,

inclusief graft- versus-host-ziekte en, in het bijzonder, cerebrale infecties (normaal geassocieerd met bijna 100% mortaliteit).

In de studies waren cerebrale, sinusale, pulmonaire en gedissemineerde aspergillose bij patiënten met beenmerg- en vaste orgaantransplantaten, hematologische maligniteiten, kanker en AIDS opgenomen.

Candidemie bij niet-neutropenische patiënten

De werkzaamheid van voriconazol in vergelijking met het behandelingsschema bestaande uit amfotericine B gevolgd door fluconazol in de primaire behandeling van candidemie werd aangetoond in een open, vergelijkende studie. Driehonderdzeventig niet-neutropenische patiënten (ouder dan 12 jaar) met een gedocumenteerde candidemie werden in de studie geïncludeerd; 248 van deze patiënten werden behandeld met voriconazol. Negen personen in de voriconazolgroep en 5 in de groep behandeld met amfotericine B gevolgd door fluconazol hadden ook een mycologisch aangetoonde infectie van diep weefsel. Patiënten met nierinsufficiëntie werden van deze studie uitgesloten. De mediane behandelduur bedroeg 15 dagen in beide behandelingsarmen. In de primaire analyse werd een succesvolle respons, geëvalueerd door een Data Review Committee (DRC) dat geblindeerd was voor de studiemedicatie, gedefinieerd als het verdwijnen/verbeteren van alle klinische tekens en symptomen van de infectie, met eradicatie van *Candida* uit het bloed en uit de geïnfecteerde diepe weefsels 12 weken na het einde van de behandeling (EOT, end of therapy). Bij de patiënten die 12 weken na EOT niet geëvalueerd werden, werd de behandeling als een mislukking beschouwd. In deze analyse werd een succesvolle respons vastgesteld bij 41% van de patiënten in beide behandelingsarmen.

In een secundaire analyse, die rekening hield met de DRC-evaluaties van het laatste evalueerbare tijdstip (EOT of 2, 6 of 12 weken na EOT) resulteerden voriconazol en het behandelingsschema bestaande uit amfotericine B gevolgd door fluconazol in succesvolle responspercentages van respectievelijk 65% en 71%. De onderzoeker's evaluatie van een succesvolle afloop op elk van deze tijdstippen wordt in de volgende tabel getoond.

Tijdstip	Voriconazol (N=248)	Amfotericine B → fluconazol (N=122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 weken na EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 weken na EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 weken na EOT	104 (42%)	51 (42%)

Ernstige refractaire *Candida*-infecties

De studie omvatte 55 patiënten met ernstige refractaire systemische *Candida* infecties (waaronder candidemie, gedissemineerde en andere invasieve candidiasis), waarbij eerdere antischimmelbehandeling, in het bijzonder met fluconazol, niet effectief was. Er werden succesvolle resultaten geboekt bij 24 patiënten (15 volledige, 9 gedeeltelijke responsen). Bij fluconazol-resistente non *albicans* species werd een succesvol resultaat gezien in 3 op de 3 *C.krusei* (volledige responsen) en 6 op de 8 *C. glabrata* (5 volledige, 1 gedeeltelijke respons) infecties. De klinische werkzaamheidsgegevens werden ondersteund door beperkte gevoeligheidsgegevens.

Scedosporium- en *Fusarium*-infecties

Voriconazol bleek werkzaam te zijn tegen de volgende zeldzame pathogene fungi:

Scedosporium spp.: behandeling met voriconazol was succesvol bij 16 (6 volledige, 10 gedeeltelijke responsen) van de 28 patiënten geïnfecteerd met *S. apiospermum* en bij 2 (beide gedeeltelijke responsen) van de 7 patiënten geïnfecteerd met *S. prolificans*. Bovendien was er therapeutisch succes bij 1 op 3 patiënten met infecties veroorzaakt door meer dan 1 organisme,

waaronder *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (3 volledige, 4 gedeeltelijke responsen) van de 17 patiënten werden succesvol behandeld met voriconazol. Van deze 7 patiënten hadden er 3 een ooginfectie, 1 een sinusinfectie en 3 een gedissemineerde infectie. Vier additionele patiënten met fusariosis hadden een menginfectie; 2 van hen vertoonden een gunstige afloop.

De meeste patiënten die met voriconazol behandeld werden voor de bovenvermelde zeldzame infecties waren intolerant of ongevoelig voor een vroegere antifungale behandeling.

Primaire profylaxe van invasieve schimmelinfecties: werkzaamheid bij HSCT-ontvangers zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI.

Voriconazol is met itraconazol vergeleken als primaire profylaxe in een open-label, vergelijkende, multicenter studie bij volwassen en adolescente allogene HSCT-ontvangers zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI. Succes werd gedefinieerd als het vermogen de profylaxe met het onderzoeksgeneesmiddel voort te zetten gedurende 100 dagen na HSCT (zonder >14 dagen te stoppen) en overleving zonder bewezen of waarschijnlijke IFI gedurende 180 dagen na HSCT. De modified-intent-to-treat-groep (MITT-groep) omvatte 465 allogene HSCT-ontvangers waarvan 45% van de patiënten AML had. Van alle patiënten viel 58% onder myeloablatieve conditioneringsregimes. Profylaxe met het onderzoeksgeneesmiddel werd direct na HSCT gestart: 224 patiënten ontvingen voriconazol en 241 itraconazol. De mediane duur van profylaxe met het onderzoeksgeneesmiddel was 96 dagen voor voriconazol en 68 dagen voor itraconazol in de MITT-groep.

Het succespercentage en andere secundaire eindpunten zijn in de onderstaande tabel weergegeven.

Eindpunten van onderzoek	Voriconazole N=224	Itraconazole N=241	Verskil in verhoudingen en het 95% betrouwbaarheids-interval (BI)	p-waarde
Succes bij dag 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Succes bij dag 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Ten minste 100 dagen profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel voltooid	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Overleving tot dag 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tijdens gebruik onderzoeksgeneesmiddel	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* Primaire eindpunt van de studie

** Verskil in verhoudingen, 95% BI en p-waarden verkregen na correctie voor randomisering

De IFI-doorbraakfrequentie tot dag 180 en het primaire eindpunt van de studie (succes bij dag 180) voor patiënten met respectievelijk AML en myeloablatieve conditioneringsregimes wordt in de onderstaande tabel weergegeven:

AML

Eindpunten van onderzoek	Voriconazole N=98	Itraconazole N=109	Verskil in verhoudingen en het 95% betrouwbaarheids-interval (BI)
IFI-doorbraak, dag 180	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%) **
Succesvol bij dag 180*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* Primaire eindpunt van de studie

** Bij gebruik van een marge van 5% is niet-inferioriteit aangetoond

*** Verschil in verhoudingen, 95% BI verkregen na correctie voor randomisering

Myeloablatieve conditioneringsregimes

Eindpunten van onderzoek	Voriconazole N=125	Itraconazole N=143	Verskil in verhoudingen en het 95% betrouwbaarheids- interval (BI)
IFI-doorbraak, dag 180	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%) **
Succesvol bij dag 180*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* Primaire eindpunt van de studie

** Bij gebruik van een marge van 5% is niet-inferioriteit aangetoond

*** Verschil in verhoudingen, 95% BI verkregen na correctie voor randomisering

Secundaire profylaxe van IFI: werkzaamheid bij HSCT-ontvangers met eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI.

Voriconazol is onderzocht als secundaire profylaxe in een open-label, niet-vergelijkende, multicenter onderzoek bij volwassen allogene HSCT-ontvangers met eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI. Het primaire eindpunt was de incidentiefrequentie van bewezen of waarschijnlijke IFI gedurende het eerste jaar na HSCT. De MITT-groep omvatte 40 patiënten met eerdere IFI, waaronder 31 met aspergillose, 5 met candidiasis en 4 met een andere IFI. De mediane duur van profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel was in de MITT-groep 95,5 dagen.

Bewezen of waarschijnlijke IFI ontwikkelde zich gedurende het eerste jaar na HSCT bij 7,5% (3/40) van de patiënten, waaronder één candidemie, één scedosporiose (beide terugkeer van eerdere IFI) en één zygomycose. Het overlevingspercentage bij dag 180 was 80,0% (32/40) en na 1 jaar 70,0% (28/40).

Duur van de behandeling

In klinische studies kregen 705 patiënten een behandeling met voriconazol gedurende een periode van langer dan 12 weken, waarvan 164 patiënten voriconazol toegediend kregen gedurende meer dan 6 maanden.

Pediatrische patiënten

53 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 tot <18 jaar werden behandeld met voriconazol in twee prospectieve, open-label, niet-vergelijkende, multicenter klinische onderzoeken. Bij het ene onderzoek werden 31 patiënten geïnccludeerd met mogelijke, aantoonbare of waarschijnlijke invasieve aspergillose (IA), van wie 14 patiënten aantoonbare of waarschijnlijke IA hadden en werden geïnccludeerd in de MITT-

werkzaamheidsanalyses. Bij het tweede onderzoek werden 22 patiënten geïncubeerd met invasieve candidiasis, inclusief candidemie (ICC), en oesofageale candidiasis (EC) waarvoor ofwel een primaire behandeling, ofwel een reddingstherapie nodig was; van hen werden er 17 geïncubeerd in de MITT-werkzaamheidsanalyses. Voor patiënten met IA waren de totale globale responspercentages na 6 weken 64,3% (9/14), en was het globale responspercentage 40% (2/5) voor patiënten van 2 tot < 12 jaar en 77,8% (7/9) voor patiënten van 12 tot < 18 jaar. Voor patiënten met ICC was het globale responspercentage aan het einde van de behandeling 85,7% (6/7) en voor patiënten met EC was het globale responspercentage aan het einde van de behandeling 70% (7/10). Het totale responspercentage (zowel bij ICC als EC) was 88,9% (8/9) voor patiënten van 2 tot < 12 jaar en 62,5% (5/8) voor patiënten van 12 tot < 18 jaar.

Klinische studies die het QTc-interval onderzoeken

Een placebogecontroleerde, gerandomiseerde, crossover studie met enkelvoudige doses, ter evaluatie van het effect op het QTc-interval van gezonde vrijwilligers werd uitgevoerd met drie orale doses van voriconazol en ketoconazole. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde maximale QTc-verlengingen ten opzichte van de basislijn bedroegen 5,1, 4,8 en 8,2 msec na toediening van respectievelijk 800, 1200 en 1600 mg voriconazol, en 7,0 msec voor 800 mg ketoconazole. In geen enkele groep had iemand een QTc-verlenging ≥ 60 msec ten opzichte van de basislijn. Niemand vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van voriconazol is onderzocht bij gezonde proefpersonen, bij bijzondere bevolkingsgroepen en bij patiënten. De waargenomen farmacokinetische gegevens van snelle en consistente absorptie, accumulatie en niet-lineaire farmacokinetiek tijdens een orale toediening van tweemaal daags 200 mg of 300 mg gedurende 14 dagen bij risicopatiënten voor aspergillose (voornamelijk patiënten met maligne neoplasmen van lymfatische of hemopoëtische weefsels) kwamen overeen met die waargenomen bij gezonde proefpersonen.

De farmacokinetiek van voriconazol verloopt niet-lineair ten gevolge van de verzadiging van zijn metabolisme. Bij een grotere dosis wordt een meer dan evenredige toename in blootstelling waargenomen. Naar schatting komt, gemiddeld genomen, een orale dosisverhoging van tweemaal daags 200 mg naar tweemaal daags 300 mg overeen met een 2,5-voudige toename in blootstelling (AUC_∞). De orale onderhoudsdosis van 200 mg (of 100 mg bij patiënten lichter dan 40 kg) bereikt een voriconazolblootstelling die gelijk is aan 3 mg/kg IV. Een orale onderhoudsdosis van 300 mg (of 150 mg bij patiënten lichter dan 40 kg) bereikt een blootstelling gelijk aan 4 mg/kg IV. Bij toepassing van de aanbevolen intraveneuze of orale oplaadschema's, worden binnen de eerste 24 uur na de toediening plasmaconcentraties bereikt die de steady-state waarden benaderen. Zonder oplaaddosis treedt een accumulatie op bij tweemaal daags meervoudige dosering en worden bij het merendeel van de patiënten tegen dag 6 steady-state plasmaconcentraties van voriconazol bereikt.

Absorptie

Voriconazol wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd en bereikt zijn maximale plasmaconcentratie (C_{max}) 1 tot 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van voriconazol na orale toediening wordt geschat op 96%. Wanneer meervoudige doses voriconazol worden toegediend samen met een vetrijke maaltijd,

verminderen de C_{max} en de AUC_{τ} met respectievelijk 34% en 24%. De absorptie van voriconazol wordt niet beïnvloed door veranderingen in de pH van de maag.

Distributie

Het distributievolume van voriconazol bij steady-state wordt geschat op 4,6 l/kg. Dit wijst op een uitgebreide distributie over de weefsels. De binding aan plasma-eiwit wordt geschat op 58%. Onderzoek van het cerebrospinaal vocht bij 8 patiënten in een “compassionate use” programma toonde te detecteren voriconazolconcentraties aan bij alle patiënten.

Biotransformatie

In vitro studies toonden aan dat voriconazol wordt gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom P450 iso-enzymen, namelijk CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4.

De farmacokinetiek van voriconazol vertoont een grote interindividuele variabiliteit.

In vivo studies toonden aan dat CYP2C19 in belangrijke mate betrokken is bij het metabolisme van voriconazol. Dit enzym vertoont een genetisch polymorfisme. Men kan bijvoorbeeld verwachten dat 15-20% van de Aziatische bevolking het geneesmiddel traag zal metaboliseren. Bij blanken en zwarten is de prevalentie van trage metaboliseerders 3-5%. Studies die werden uitgevoerd bij blanke en Japanse gezonde proefpersonen toonden aan dat de trage metaboliseerders gemiddeld een 4 keer hogere voriconazolblootstelling (AUC_{τ}) vertonen dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers. Heterozygote, snelle metaboliseerders vertonen gemiddeld een 2 keer hogere blootstelling aan voriconazol dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers.

De belangrijkste metaboliet van voriconazol is het N-oxide dat voor 72% van de radioactief gemerkte metabolieten in het plasma staat. Deze metaboliet heeft een minimale antifungale werking en draagt niet bij tot de totale werkzaamheid van voriconazol.

Eliminatie

Voriconazol wordt uitgescheiden door middel van metabolisatie in de lever. Minder dan 2% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Na toediening van een radioactief gemerkte dosis voriconazol, vindt men ongeveer 80% van de radioactiviteit terug in de urine na herhaalde intraveneuze toediening en ongeveer 83% na herhaalde orale toediening. Het merendeel van de totale radioactiviteit (> 94%) wordt uitgescheiden binnen de eerste 96 uur zowel na orale als na intraveneuze toediening.

De terminale halfwaardetijd van voriconazol hangt af van de dosis en bedraagt ongeveer 6 uur bij 200 mg (oraal). Vanwege de niet-lineaire farmacokinetiek is de terminale halfwaardetijd niet bruikbaar in de voorspelling van de accumulatie of eliminatie van voriconazol.

Farmacokinetiek bij speciale groepen patiënten

Geslacht

In een studie met meervoudige orale doses waren de C_{max} en de AUC_{τ} bij gezonde, jonge vrouwen respectievelijk 83% en 113% hoger dan bij gezonde jonge mannen (18-45 jaar). In dezelfde studie konden geen significante verschillen in C_{max} en AUC_{τ} aangetoond worden tussen gezonde oudere mannen en gezonde oudere vrouwen (≥ 65 jaar).

In het klinisch onderzoeksprogramma werd geen aanpassing van de dosering doorgevoerd

op basis van het geslacht. Het veiligheidsprofiel en de plasmaconcentraties die werden waargenomen bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten waren vergelijkbaar. Daarom is een dosisaanpassing volgens het geslacht niet nodig.

Ouderen

In een studie met meervoudige orale toediening waren de C_{max} en de AUC_{τ} bij gezonde oudere mannen (≥ 65 jaar) respectievelijk 61% en 86% hoger dan bij gezonde jonge mannen (18-45 jaar). Er werden geen significante verschillen in C_{max} en AUC_{τ} gevonden tussen gezonde oudere vrouwen (≥ 65 jaar) en gezonde jonge vrouwen (18-45 jaar).

In de therapeutische studies werd de dosis niet aangepast op basis van de leeftijd. Er kon een relatie tussen de plasmaconcentraties en de leeftijd vastgesteld worden. Het veiligheidsprofiel van voriconazol was vergelijkbaar bij jonge en oudere patiënten en daarom is er geen aanpassing van de dosis nodig voor ouderen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De aanbevolen doseringen bij kinderen en adolescenten zijn gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse van gegevens afkomstig van 112 immunogecompromitteerde pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar en 26 immunogecompromitteerde adolescente patiënten van 12 tot <17 jaar. Multiële intraveneuze doses van 3, 4, 6, 7 en 8 mg/kg tweemaal daags en multiële orale doses (gebruikmakend van het poeder voor orale suspensie) van 4 mg/kg, 6 mg/kg en 200 mg tweemaal daags werden geëvalueerd in drie pediatrische farmacokinetische studies. Intraveneuze oplaaddoses van 6 mg/kg IV tweemaal daags op dag 1 gevolgd door een 4 mg/kg intraveneuze dosis tweemaal daags en 300 mg orale tabletten tweemaal daags werden geëvalueerd in één farmacokinetische studie bij adolescenten. Een grotere interindividuele variabiliteit werd waargenomen bij pediatrische patiënten in vergelijking tot volwassenen.

Een vergelijking van de pediatrische en volwassen populatie farmacokinetische gegevens toonde aan dat de voorspelde totale blootstelling (AUC_{τ}) bij kinderen na toediening van een 9 mg/kg IV oplaaddosis vergelijkbaar was met die bij volwassenen na een 6 mg/kg IV oplaaddosis. De voorspelde totale blootstellingen bij kinderen na IV onderhoudsdoseringen van 4 en 8 mg/kg tweemaal daags waren vergelijkbaar met die bij volwassenen na orale onderhoudsdoseringen van respectievelijk 3 en 4 mg/kg tweemaal daags. De voorspelde totale blootstelling bij kinderen na een orale onderhoudsdosis van 9 mg/kg (maximaal 350 mg) tweemaal daags was vergelijkbaar met die bij volwassenen na 200 mg oraal tweemaal daags. Na een 8 mg/kg intraveneuze dosis zal de voriconazolblootstelling ongeveer 2 keer hoger zijn dan na een 9 mg/kg orale dosis.

De hogere intraveneuze onderhoudsdosering bij pediatrische patiënten in vergelijking met volwassenen weerspiegelt de hogere eliminatiecapaciteit bij pediatrische patiënten als gevolg van een grotere levermassa-lichaamsgewicht ratio. De orale biologische beschikbaarheid kan echter beperkt zijn bij pediatriche patiënten met malabsorptie en een voor hun leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval is de intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

Voriconazolblootstellingen bij het merendeel van de adolescente patiënten waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die dezelfde doseringsschema's kregen. Lagere voriconazolblootstelling werd echter waargenomen bij sommige jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht in vergelijking met volwassenen. Waarschijnlijk lijkt het metabolisme van voriconazol bij deze adolescenten meer op dat van kinderen dan dat van adolescenten/volwassenen. Gebaseerd op de populatie farmacokinetische analyse, dienen 12 tot en met 14 jaar oude adolescenten lichter dan 50 kg de doseringen voor kinderen te krijgen (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine > 2,5 mg/dl) treedt een accumulatie van de intraveneuze hulpstof, SBECD, op (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

Na éénmalige orale toediening (200 mg) was de AUC 233% hoger bij patiënten met een lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. De eiwitbinding van voriconazol werd niet beïnvloed door deze verminderde leverfunctie.

In een studie met meervoudige orale dosering bleek de AUC_τ vergelijkbaar bij patiënten met matige levercirrose (Child-Pugh B) die een onderhoudsdosis van tweemaal daags 100 mg kregen toegediend en bij patiënten met normale leverfunctie die tweemaal daags 200 mg kregen toegediend. Van patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh C) zijn geen farmacokinetische gegevens bekend (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met voriconazol bij herhaalde dosering hebben aangetoond dat de lever het doelorgaan is. Hepatotoxiciteit werd vastgesteld bij blootstellingen van het plasma die vergelijkbaar zijn met die verkregen bij therapeutische doses bij de mens, net zoals bij andere antimycotica het geval is. Bij ratten, muizen en honden bracht voriconazol ook minimale adrenale veranderingen teweeg. Conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel brachten geen speciaal risico voor de mens aan het licht.

In voortplantingsstudies bleek voriconazol teratogeen bij ratten en embryotoxisch bij konijnen bij dezelfde systemische blootstellingen als die bij de mens verkregen met therapeutische doses. In studies naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten bij lagere blootstellingen dan die bij de mens verkregen met therapeutische doses, verlengde voriconazol de draagtijd en de duur van de baring en veroorzaakte het dystocie met daaropvolgende mortaliteit voor de moeder en een verminderde overlevingskans voor de jongen. De effecten op de baring worden waarschijnlijk gemedieerd door soortspecifieke mechanismen, die gepaard gaan met een reductie van de oestradiolspiegels, en ze komen overeen met die van andere antimycotica uit de klasse der azoolderivaten. De toediening van voriconazol induceerde geen stoornis van mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten bij blootstellingen gelijk aan die verkregen bij therapeutische doses bij mensen.

Preklinische gegevens over het intraveneuze hulpmiddel, SBECD toonden aan dat de belangrijkste effecten in de toxiciteitstudies bij herhaalde doseringen vacuolisatie van het epitheel van de urinewegen en activering van macrofagen in de lever en de longen waren. Omdat het GPMT (guinea pig maximisation test) resultaat positief was, dienen voorschrijvers zich bewust te zijn van de overgevoeligheidspotentie van de intraveneuze formulering. Standaard genotoxische en reproductie studies met de hulpstof SBECD toonden geen speciaal risico voor mensen aan. Carcinogeniteitstudies zijn niet uitgevoerd met SBECD. Het is gebleken dat een onzuiverheid, aanwezig in SBECD, een alkylender mutageen agens is met een bewijsbare carcinogeniteit bij knaagdieren. Deze onzuiverheid dient beschouwd te worden als een substantie met een carcinogene potentie bij mensen. In het licht van deze gegevens dient de behandelduur met de intraveneuze formulering niet langer te zijn dan 6 maanden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine (SBECD)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Voriconazole Hikma mag niet samen met andere intraveneuze producten in dezelfde lijn of canule geïnfundeerd worden. De zak moet worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de infusie voltooid is. Na beëindiging van de Voriconazol Hikma infusie kan de lijn gebruikt worden voor infusie van andere intraveneuze producten.

Bloedproducten en kortdurende infusie van geconcentreerde elektrolytoplossingen:

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie dienen vóór het instellen van de voriconazolbehandeling te worden gecorrigeerd (zie rubriek 4.2 en 4.4). Voriconazol Hikma mag met geen enkel bloedproduct of kortdurende infusie van geconcentreerde elektrolytoplossingen gelijktijdig toegediend worden, zelfs niet als de twee infusies via separate lijnen lopen.

Totale parenterale voeding:

Totale parenterale voeding (TPV) hoeft *niet* onderbroken te worden indien voorgeschreven samen met Voriconazol Hikma gebruik, maar moet via een separate lijn worden geïnfundeerd. Indien de infusie via een multi-lumen katheter gegeven wordt, moet TPV geïnfundeerd worden via een andere toegangspoort dan voor Voriconazol Hikma wordt gebruikt. Voriconazol Hikma mag niet verdund worden met 4,2% natriumbicarbonaat infusievloeistof. De verenigbaarheid met andere concentraties is niet bekend.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werden aangetoond gedurende 36 uur bij 2°C tot 8°C voor de gereconstitueerde oplossing.

Na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie werden aangetoond gedurende 36 uur bij 2°C tot 8°C gevolgd door 3 uur bij kamertemperatuur.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product, eenmaal gereconstitueerd, onmiddellijk gebruikt te worden. Wanneer het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik. De bewaartijd mag niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C (in de koelkast), tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 30 ml van helder type I-glas met chloorbutyl rubber stop en verzegeld met een aluminium flip-off verzegeling met een matrode plastic bovenste knop. Verpakkingen van 1 of 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het poeder wordt gereconstitueerd met 19 ml water voor injecties, of met 19 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie zodat een extraheerbaar volume van 20 ml helder concentraat met 10 mg/ml voriconazol wordt verkregen. Het wordt aanbevolen een standaard (niet- automatische) spuit van 20 ml te gebruiken om er zeker van te zijn dat de exacte hoeveelheid (19,0 ml) water voor injecties of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie wordt gebruikt. Na reconstitutie met 19 ml water voor injecties of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride wordt een heldere oplossing verkregen.

Dit geneesmiddel is alleen bedoeld voor éénmalig gebruik en iedere ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd. Alleen heldere oplossingen zonder poederdeeltjes mogen gebruikt worden.

Alvorens het product toe te dienen, wordt het vereiste volume gereconstitueerd concentraat toegevoegd aan een aanbevolen en verenigbare infuusoplossing (zie hieronder voor details) om een uiteindelijke voriconazoloplossing van 0,5-5 mg/ml te verkrijgen.

Vereiste volumes van het Voriconazol Hikma concentraat (10 mg/ml)

Lichaamsgewicht (kg)	Volume van het Voriconazol Hikma concentraat (10 mg/ml) nodig voor:				
	een dosis van 3 mg/kg (aantal injectieflacons)	een dosis van 4 mg/kg (aantal injectieflacons)	een dosis van 6 mg/kg (aantal injectieflacons)	een dosis van 8 mg/kg (aantal injectieflacons)	een dosis van 9 mg/kg (aantal injectieflacons)
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)	-	-

De gereconstitueerde oplossing kan verdund worden met:

Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
 Samengestelde natriumlactaat intraveneuze infusievloeistof
 5% glucose en Ringerlactaat intraveneuze infusievloeistof
 5% glucose en 0,45% natriumchloride intraveneuze infusievloeistof
 5% glucose intraveneuze infusievloeistof
 5% glucose en 20 mEq kaliumchloride intraveneuze infusievloeistof
 0,45% natriumchloride intraveneuze infusievloeistof
 5% glucose en 0,9% natriumchloride intraveneuze infusievloeistof

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 2015
Datum van laatste verlenging: 24 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**
 - Patiëntwaarschuwingskaart voor fototoxiciteit en SCC:
 - herinnert patiënten aan het risico van fototoxiciteit en huid SCC tijdens behandeling met voriconazol.

- herinnert patiënten eraan wanneer en hoe zij relevante verschijnselen en symptomen van fototoxiciteit en huidkanker moeten melden.
- herinnert patiënten aan de stappen voor het minimaliseren van de kans op huidreacties en huid SCC (zoals het vermijden van blootstelling aan direct zonlicht, het gebruik van anti- zonnebrandmiddelen en het dragen van beschermende kleding) tijdens behandeling met voriconazol en aan het inlichten van medisch personeel als relevante huidafwijkingen worden ervaren.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos 1 (of 5) injectieflacons****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Voriconazol Hikma 200 mg poeder voor oplossing voor infusie
voriconazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol.
Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg voriconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: natriumsulfobutylether bèta-cyclodextrine (SBECD). Zie bijsluiter voor verdere
informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon
5 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Enkel voor intraveneus gebruik.
Reconstitueer en verdun voor gebruik.
voor enkelvoudig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

<Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar>

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

Etiket

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Voriconazol Hikma 200 mg poeder voor infusie
voriconazol
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Reconstitueer en verdun voor gebruik – zie bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Voriconazol Hikma 200 mg poeder voor oplossing voor infusie voriconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Voriconazol Hikma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Voriconazol Hikma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Voriconazol Hikma bevat de werkzame stof voriconazol. Voriconazol Hikma is een antischimmelmiddel. Het doodt de infectieveroorzakende schimmels of blokkeert de groei ervan.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten (volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar) met:

- invasieve aspergillose (een schimmelinfectie die veroorzaakt wordt door *Aspergillus sp.*),
- candidemie (een andere schimmelinfectie, die veroorzaakt wordt door *Candida sp.*) bij niet- neutropenische patiënten (patiënten zonder een abnormaal lage hoeveelheid witte bloedcellen),
- ernstige invasieve *Candida sp.*-infecties wanneer de schimmel resistent is tegen fluconazol (een ander antischimmelmiddel),
- ernstige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door *Scedosporium sp.* of *Fusarium sp.* (twee verschillende schimmelsoorten).

Voriconazol Hikma is bedoeld voor patiënten met verslechtering van, mogelijk levensbedreigende, schimmelinfecties.

Preventie van schimmelinfecties bij hoog risico ontvangers van een beenmergtransplantatie.

Dit geneesmiddel mag uitsluitend gebruikt worden onder toezicht van een arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor de werkzame stof voriconazol of voor natrium sulphobutylether beta cyclodextrin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Het is heel belangrijk dat u uw arts of apotheker inlicht indien u andere geneesmiddelen gebruikt of gebruikt heeft, zelfs als het geneesmiddelen betreft die u zonder recept kunt krijgen of kruidengeneesmiddelen.

De geneesmiddelen uit onderstaande lijst mogen niet worden ingenomen terwijl u met Voriconazol Hikma wordt behandeld:

- Terfenadine (gebruikt bij allergie)
- Astemizol (gebruikt bij allergie)
- Cisapride (gebruikt bij maagproblemen)
- Pimozide (gebruikt bij de behandeling van psychische aandoeningen)
- Kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag)
- Ivabradine (gebruikt voor klachten van chronisch hartfalen, dat betekent dat het hart het bloed minder goed rondpompt)
- Rifampicine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose)
- Efavirenz (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van eenmaal daags 400 mg en hoger
- Carbamazepine (gebruikt bij de behandeling van epileptische aanvallen)
- Fenobarbital (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en epileptische aanvallen).
- Ergotamine-alkaloïden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine; gebruikt bij migraine)
- Sirolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van tweemaal daags 400 mg of meer
- Sint-janskruid (kruidensupplement)
- Naloxegol (gebruikt voor de behandeling van obstipatie, met name obstipatie veroorzaakt door pijnmedicatie, opioïden genoemd (bijv. morfine, oxycodon, fentanyl, tramadol, codeïne))
- Tolvaptan (gebruikt voor de behandeling van hyponatriëmie (verlaagde hoeveelheden natrium in uw bloed) of om de afname van de nierfunctie te vertragen bij patiënten met polycystische nierziekte)
- Lurasidon (gebruikt voor de behandeling van depressie)
- Venetoclax (gebruikt bij de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL))

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als:

- u een allergische reactie hebt gehad op andere azolen.
- u lijdt of ooit geleden hebt aan een leveraandoening. Indien u een leveraandoening hebt, kan uw arts u een lagere dosis Voriconazol Hikma voorschrijven. Tijdens de behandeling met Voriconazol Hikma dient uw arts ook de functie van uw lever te controleren door middel van bloedonderzoek.
- bekend is dat u cardiomyopathie, een onregelmatige hartslag, een trage hartwerking hebt of een afwijking op het elektrocardiogram (ECG) vertoont die “verlengd QTc-syndroom” wordt genoemd.

Vermijd alle zonlicht en blootstelling aan de zon tijdens uw behandeling. Het is belangrijk aan de zon blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF) te gebruiken omdat een verhoogde gevoeligheid van de huid voor UV stralen van de zon kan optreden. Dit kan verder worden verhoogd door andere geneesmiddelen die de huid gevoelig maken voor zonlicht, zoals methotrexaat. Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor kinderen.

Tijdens uw behandeling met Voriconazol Hikma:

- moet u het uw arts onmiddellijk vertellen als u:
 - zonnebrand
 - ernstige huiduitslag of blaren
 - botpijn krijgt.

Als u de bovengenoemde huidandoeningen krijgt, kan uw arts u doorverwijzen naar een dermatoloog, die na het consult kan beslissen dat het voor u van belang is om regelmatig voor controle terug te komen. Er bestaat een kleine kans dat bij langdurig gebruik van Voriconazol Hikma huidkanker kan ontstaan.

Vertel het uw arts als u tekenen van een ‘bijnierinsufficiëntie’ ontwikkelt waarbij de bijnieren onvoldoende hoeveelheden van bepaalde steroïdhormonen zoals cortisol aanmaken. Dit kan leiden tot klachten zoals: chronische of langdurige vermoeidheid, spierzwakte, verlies van eetlust, gewichtsverlies, buikpijn.

Vertel het aan uw arts als u tekenen krijgt van ‘Cushing-syndroom’. Uw lichaam produceert dan te veel van het hormoon cortisol. Dit kan leiden tot klachten als: gewichtstoename, vetbult tussen de schouders, een rond gezicht, donkere verkleuring van de huid van buik, dijen, borsten en armen, dunner worden van de huid, gemakkelijk blauwe plekken krijgen, hoog bloedsuikergehalte, overmatige haargroei, overmatig zweten.

Uw arts dient de functie van uw lever en nieren te controleren door middel van bloedonderzoek.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voriconazol Hikma mag niet gegeven worden aan kinderen jonger dan 2 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Voriconazol Hikma nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen, wanneer ze samen met Voriconazol Hikma worden gebruikt, de werking van Voriconazol Hikma beïnvloeden, of omgekeerd, kan Voriconazol Hikma hun werking beïnvloeden.

Vertel uw arts als u het volgende geneesmiddel gebruikt, omdat gelijktijdige behandeling met Voriconazol Hikma indien mogelijk vermeden moet worden:

- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in een dosering van tweemaal daags 100 mg
- Glasdegib (gebruikt bij de behandeling van kanker) – als u beide geneesmiddelen moet gebruiken, zal uw arts uw hartritme regelmatig controleren

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat gelijktijdige behandeling met Voriconazol Hikma indien mogelijk vermeden moet worden en een dosisaanpassing van voriconazol nodig kan zijn:

- Rifabutine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose). Als u al behandeld wordt met rifabutine moet uw bloed gecontroleerd worden en moet u gecontroleerd worden op bijwerkingen van rifabutine.
- Fenytoïne (gebruikt bij de behandeling van epilepsie). Als u al behandeld wordt met fenytoïne dient de concentratie van fenytoïne in uw bloed gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Voriconazol Hikma en kan uw dosis worden aangepast.

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat een dosisaanpassing of controle nodig kan zijn om te zien of de geneesmiddelen en/of Voriconazol Hikma nog steeds het gewenste effect hebben:

- Warfarine en andere anticoagulantia (bijv. fenprocoumon, acenocoumarol; gebruikt om de bloedstolling te vertragen)
- Ciclosporine (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Tacrolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide en glyburide) (gebruikt bij de behandeling van suikerziekte)
- Statinen (bijv. atorvastatine, simvastatine) (gebruikt om het cholesterolgehalte te verlagen)
- Benzodiazepinen (bijv. midazolam, triazolam) (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en stress)
- Omeprazol (gebruikt bij de behandeling van zweren in het spijsverteringsstelsel)
- Orale anticonceptiemiddelen (als u Voriconazol Hikma inneemt terwijl u orale anticonceptiemiddelen gebruikt, kunnen bijwerkingen als misselijkheid en menstruatiestoornissen optreden)
- Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) (gebruikt bij de behandeling van kanker)
- Tyrosinekinaseremmers (bijv. axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (gebruikt bij de behandeling van kanker)
- Tretinoïne (gebruikt bij de behandeling van leukemie)
- Indinavir en andere HIV-proteaseremmers (gebruikt bij de behandeling van HIV)
- Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (bijv. efavirenz, delavirdine en nevirapine) (gebruikt bij de behandeling van HIV) (sommige dosissen efavirenz kunnen NIET gelijktijdig met Voriconazol Hikma ingenomen worden)
- Methadon (gebruikt bij de behandeling van heroïneverslaving)
- Alfentanil en fentanyl en andere kortwerkende opiaten zoals sufentanil (pijnstillers die gebruikt worden bij operatieve ingrepen)
- Oxycodon en andere langwerkende opiaten zoals hydrocodon (gebruikt bij matige tot ernstige pijn)
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. ibuprofen, diclofenac) (gebruikt bij de behandeling van pijn en ontstekingen)
- Fluconazol (gebruikt bij schimmelinfecties)
- Everolimus (gebruikt bij de behandeling van gevorderde nierkanker en bij patiënten die een transplantatie ondergaan)
- Letemovir (gebruikt om cytomegalovirus (CMV) te voorkomen na beenmergtransplantatie)
- Ivacaftor (gebruikt voor de behandeling van taaislijmziekte)
- Flucloxacilline (antibioticum tegen bacteriële infecties)

Zwangerschap en borstvoeding

Voriconazol Hikma mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts dit nodig acht. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een doeltreffend anticonceptiemiddel te gebruiken. Waarschuw uw arts onmiddellijk wanneer u zwanger wordt terwijl u Voriconazol Hikma gebruikt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het kan voorkomen dat u door het gebruik van Voriconazol Hikma niet meer helder ziet of dat u onaangenaam gevoelig voor licht wordt. Als dit zich voordoet, bestuur dan geen auto, gebruik geen gereedschap en bedien geen machines. Waarschuw uw arts als u dit ondervindt.

Voriconazol Hikma bevat natrium

Dit middel bevat 217,6 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 10,9% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Voriconazole Hikma bevat cyclodextrines

Dit geneesmiddel bevat 3200 mg cyclodextrines per injectieflacon, overeenkomend met 160 mg/ml wanneer het wordt gereconstitueerd (opgelost) in 20 ml. Indien u een nieraandoening heeft, raadpleeg uw arts alvorens u dit middel krijgt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal uw dosering bepalen aan de hand van uw gewicht en het soort infectie waaraan u lijdt.

Uw arts kan uw dosering aanpassen aan de hand van uw conditie.

De gebruikelijke dosering bij volwassenen (ook bij ouderen) is:

	Intraveneus
Dosis voor de eerste 24 uur (oplaaddosis)	6 mg/kg elke 12 uur voor de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	4 mg/kg tweemaal per dag

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling, kan uw arts de dagelijkse dosering verlagen tot 3 mg/kg tweemaal per dag.

De arts kan besluiten de dosis te verminderen indien u lichte tot matige cirrhosis heeft.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosering bij kinderen en tieners is:

	Intraveneus	
	Kinderen van 2 tot jonger dan 12 jaar en tieners van 12 tot en met 14 jaar die minder wegen dan 50 kg	Tieners van 12 tot en met 14 jaar met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer, en alle tieners ouder dan 14 jaar
Dosis voor de eerste 24 uur (oplaaddosis)	9 mg/kg elke 12 uur voor de eerste 24 uur	6 mg/kg elke 12 uur voor de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	8 mg/kg tweemaal per dag	4 mg/kg tweemaal per dag

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts de dagelijkse dosering verhogen of

verlagen.

Voriconazol Hikma poeder voor oplossing voor infusie zal worden gereconstitueerd en verdund tot de correcte concentratie door uw ziekenhuisapotheker of verpleegkundige. (zie het einde van deze bijsluiter voor verdere informatie).

Dit zal u worden gegeven via een intraveneuze infusie (in een ader) met een maximale toedieningssnelheid van 3 mg/kg per uur gedurende 1 tot 3 uur.

Als u of uw kind Voriconazole Hikma gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen, kan uw arts stoppen met het toedienen van Voriconazole Hikma als u of uw kind bijwerkingen krijgt die met de behandeling samenhangen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Aangezien u dit toegediend krijgt tijdens nauwkeurig medisch toezicht, is het onwaarschijnlijk dat een dosis vergeten wordt. Vertel het uw arts of apotheker als u denkt dat er een dosis vergeten is.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De behandeling met Voriconazol Hikma zal doorgaan zolang uw arts dit adviseert, maar de duur van de behandeling met voriconazol dient niet langer te zijn dan 6 maanden.

Patiënten met een verzwakt immuunsysteem of patiënten met moeilijk te behandelen infecties kunnen een behandeling op lange termijn nodig hebben om te voorkomen dat de infectie opnieuw optreedt. U kan overgaan van de intraveneuze infusie op tabletten eens uw conditie verbeterd is.

Wanneer uw arts de behandeling met Voriconazol Hikma stopzet, zal u normaal gesproken geen bijwerkingen ervaren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als er al bijwerkingen zijn, zijn deze meestal licht en van voorbijgaande aard. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en medische behandeling vereisen.

Ernstige bijwerkingen – Stop met het nemen van Voriconazol Hikma en ga onmiddellijk naar een arts

- Huiduitslag
- Geelzucht; veranderingen in bloedonderzoek naar leverfunctie
- Pancreatitis.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden

- Visuele stoornissen (verandering in gezichtsvermogen, met inbegrip van wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren, minder of geen licht in ogen kunnen verdragen, kleurenblindheid, oogaandoeningen, halo's zien, nachtblindheid, beweging van het zicht zodra het hoofd wordt bewogen, lichtflikkeringen zien,

visuele aura, verminderd scherpzien, helderheid gezichtsvermogen, uitval van een deel van het gebruikelijke gezichtsveld, vlekken voor de ogen)

- Koorts
- Huiduitslag
- Misselijkheid, braken, diarree
- Hoofdpijn
- Zwelling van de extremiteiten;
- Buikpijn
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Verhoogde leverenzymen

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden

- Ontsteking van de neusbijholten, ontstoken tandvlees, rillingen, zwakte
- Lage aantallen, waaronder ernstige gevallen, van bepaalde soorten rode (soms immuungerelateerd) en/ of witte bloedcellen (soms met koorts), lage aantallen van cellen die bloedplaatjes genoemd worden en die het bloed helpen stollen
- Lage bloedsuiker, laag kaliumgehalte van het bloed, laag natriumgehalte in het bloed
- Angst, depressie, verwardheid, agitatie, slapeloosheid, hallucinaties
- Epileptische aanvallen, trillen of ongecontroleerde spierbewegingen, tintelingen of abnormaal gevoel van de huid, verhoogde spierspanning, slaperigheid, duizeligheid
- Bloeding in het oog
- Hartritmeproblemen, waaronder zeer snelle hartslag, zeer langzame hartslag, flauwvallen
- Lage bloeddruk, ontsteking van een bloedvat (mogelijk geassocieerd met de vorming van een bloedstolsel)
- Acute ademhalingsmoeilijkheden, pijn ter hoogte van de borst, zwelling van het aangezicht (mond, lippen en rondom de ogen), vochtophoping in de longen;
- Obstipatie, indigestie, ontsteking van de lippen
- Geelzucht, ontsteking van de lever en leverletsel
- Huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaarvorming en loslaten van de huid, gekenmerkt door een plat, rood gebied op de huid dat met kleine, samenvloeiende bobbel is bedekt, roodheid van de huid
- Jeuk
- Haaruitval
- Rugpijn
- Nierfalen, bloed in de urine, veranderingen in nierfunctietesten
- Zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon
- Huidkanker

Soms: kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden:

- Griepachtige symptomen, irritatie en ontsteking van het maagdarmkanaal, ontsteking van het maagdarmkanaal met als resultaat antibioticumgerelateerde diarree, ontsteking van de lymfevaten
- Ontsteking van het dunne weefsel dat de binnenwand van de buik en de organen in de buik bekleedt
- Vergrote lymfeklieren (soms pijnlijk), uitvallen van het bloedvormende beenmerg, verhoogde aantallen
- Verminderde werking van de bijnier, te langzaam werkende schildklier
- Abnormale hersenfunctie, Parkinson-achtige symptomen, zenuwbeschadiging die leidt tot een verdoofd gevoel, pijn, tintelingen of brandend gevoel in handen of voeten
- Evenwichts- of coördinatieproblemen
- Zwelling van de hersenen

- Dubbel zien, ernstige oogandoeningen inclusief pijn en ontsteking van de ogen en oogleden, abnormale oogbewegingen, beschadiging van de oogzenuw die leidt tot verminderd gezichtsvermogen, papiloedeem
- Verminderde gevoeligheid voor aanraking
- Abnormale smaakbeleving
- Moeilijkheden met horen, oorsuizen, duizeligheid
- Ontsteking van bepaalde interne organen (pancreas en twaalfvingerige darm), zwelling en ontsteking van de tong
- Vergrote lever, leverfalen, ziekte van de galblaas, galstenen
- Gewrichtsontsteking, ontsteking van de aderen onder de huid (wat gepaard kan gaan met vorming van een bloedprop)
- Nierontsteking, eiwit in de urine, nierschade
- Zeer snelle hartslag of overgeslagen hartslagen, soms met onregelmatige elektrische impulsen
- Abnormaal elektrocardiogram (ECG)
- Verhoogd cholesterol gehalte in het bloed, verhoogd ureum gehalte in het bloed
- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder een levensbedreigende huidaandoening die pijnlijke blaren en zweren op de huid en slijmvliesen, met name in de mond, veroorzaakt, ontsteking van de huid, netelroos, roodheid en irritatie van de huid, rode of paarse verkleuring van de huid die door een lage bloedplaatjeswaarde veroorzaakt kan zijn, eczeem
- Reactie op de infuusplaats
- Allergische reactie of bovenmatige immuunreactie
- Ontsteking van weefsel rond het bot

Zelden: kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden

- Overactieve schildklier
- Achteruitgaan van functioneren van de hersenen als ernstige complicatie van leverziekte
- Verlies van het merendeel van de vezels in de oogzenuw, vertroebeling van het hoornvlies, onwillekeurige bewegingen van het oog
- Bulleuze lichtgevoeligheid
- Een afwijking waarbij het immuunsysteem van het lichaam delen van het perifere zenuwstelsel aanvalt
- Hartritme- of geleidingsproblemen (soms levensbedreigend)
- Levensbedreigende allergische reactie
- Aandoening van het bloedstollingssysteem
- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder snelle zwelling (oedeem) van de huid, het onderhuids weefsel, slijmvlies en weefsels onder het slijmvlies, jeukende of pijnlijke stukken dikke, rode huid met zilverkleurige huidschubben, irritatie van de huid en slijmvliesen, levensbedreigende huidaandoening die ervoor zorgt dat grote delen van de epidermis (buitenste laag van de huid) loslaten van de huidlagen eronder
- Kleine droge schubachtige stukjes huid, soms dik met stekels of “hoorns”

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

- Zomersproeten en pigmentvlekken

Andere significante bijwerkingen waarvan de frequentie onbekend is, maar die direct aan uw arts moeten worden gemeld:

- Rode, schubachtige plekken of ringvormige plekken loslatende huid, die een symptoom van een auto-immuunziekte kunnen zijn die cutane lupus erythematoses wordt genoemd

Reacties gedurende de infusie komen soms voor met Voriconazol Hikma (waaronder opvliegers, koorts, zweten, versneld hartritme en kortademigheid). Uw arts kan stoppen met de infusie indien dit voorvalt.

Aangezien Voriconazol Hikma schadelijk voor de lever en de nieren kan zijn, dient uw arts de werking van uw lever en uw nieren te controleren door middel van bloedonderzoek. Waarschuw uw arts als u maagpijn heeft of als uw ontlasting van consistentie verandert.

Er zijn gevallen gemeld van huidkanker bij patiënten die langere tijd worden behandeld met voriconazol.

Kinderen ervaren vaker zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon. Als bij u of bij uw kind afwijkingen van de huid ontstaan, kan uw arts u naar een dermatoloog verwijzen die kan besluiten dat het voor u of uw kind belangrijk is om regelmatig voor controle te komen. Ook werden bij kinderen vaker verhoogde leverenzymen gezien.

Waarschuw uw arts wanneer één van deze bijwerkingen aanhoudt of hinderlijk is.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is voriconazol. Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol, equivalent met 10 mg/ml oplossing wanneer gereconstitueerd zoals voorgeschreven door uw ziekenhuisapotheker of verpleegkundige.
- De andere stof in dit middel is natrium sulphobutylether beta cyclodextrin

Hoe ziet Voriconazol Hikma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voriconazol Hikma is een witte tot bleek-witte gelyofiliseerde cake.

Voriconazol Hikma is verkrijgbaar in dozen van 1 of 5 glazen injectieflacons als een poeder voor oplossing voor infusie. Niet alle verpakkingsgroottes zullen op de markt gebracht worden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Fabrikanten

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Informatie over reconstitutie en verdunning

Het Voriconazol Hikma poeder voor oplossing voor infusie moet eerst met 19 ml water voor injecties, of met 19 ml, 9 mg/ml (0,9%), natriumchloride voor infusie gereconstitueerd worden teneinde een extraheerbaar volume van 20 ml helder concentraat te verkrijgen, dat 10 mg/ml voriconazol bevat.

Het wordt aanbevolen een standaard (niet-automatische) spuit van 20 ml te gebruiken om er zeker van te zijn dat de exacte hoeveelheid (19,0 ml) water voor injecties, of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie wordt gebruikt.

Na reconstitutie met 19 ml water voor injecties of 0.9% natriumchloride voor infusie, wordt een heldere en kleurloze oplossing bekomen.

Vervolgens wordt het vereiste volume van het gereconstitueerde concentraat toegevoegd aan een aanbevolen verenigbaar verdunningsmiddel uit onderstaande lijst om een uiteindelijke Voriconazol Hikma oplossing te verkrijgen die 0,5 tot 5 mg/ml voriconazol bevat.

Het zo verkregen product is slechts voor éénmalig gebruik en iedere niet gebruikte oplossing dient te worden vernietigd. Slechts heldere oplossingen die geen deeltjes bevatten mogen worden gebruikt.

Niet geschikt voor toediening als bolusinjectie.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Vereiste volumes van het Voriconazol Hikma concentraat à 10 mg/ml

Lichaamsgewicht (kg)	Volume van het Voriconazol Hikma concentraat (10 mg/ml) nodig voor:				
	Een dosis van 3 mg/kg (aantal injectieflacons)	Een dosis van 4 mg/kg (aantal injectieflacons)	Een dosis van 6 mg/kg (aantal injectieflacons)	Een dosis van 8 mg/kg (aantal injectieflacons)	Een dosis van 9 mg/kg (aantal injectieflacons)
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)	-	-

Voriconazol Hikma is een steriel lyofilisaat zonder conserveermiddelen voor éénmalig gebruik.

Stabiliteit na reconstitutie:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 36 uur bij 2°C tot 8°C voor de gereconstitueerde oplossing.

Stabiliteit na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossingen voor infusie werden aangetoond gedurende 36 uur bij 2°C tot 8°C, gevolgd door 3 uur bij kamertemperatuur.

Uit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik. De bewaartijd mag in principe

niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C (in een koelkast), tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Verenigbare verdunningsmiddelen:

De gereconstitueerde oplossing kan verdund worden met:

Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
Samengestelde natriumlactaat intraveneuze infusievloeistof
5% glucose en Ringerlactaat intraveneuze infusievloeistof
5% glucose en 0,45% natriumchloride intraveneuze infusievloeistof
5% glucose intraveneuze infusievloeistof
5% glucose in 20 mEq kaliumchloride intraveneuze infusievloeistof
0,45% natriumchloride intraveneuze infusievloeistof
5% glucose en 0,9% natriumchloride intraveneuze infusievloeistof.

De verenigbaarheid van Voriconazol Hikma met andere verdunningsmiddelen dan de expliciet hierboven vermelde verdunningsmiddelen (of hieronder vermeld bij ‘Onverenigbaarheden’) is niet bekend.

Onverenigbaarheden:

Voriconazol Hikma mag niet gelijktijdig toegediend worden in dezelfde lijn of canule samen met andere geneesmiddelen met inbegrip van parenterale voeding (bijv. Aminofusin 10% Plus).

Infusies van bloedproducten mogen niet gelijktijdig met Voriconazol Hikma gebeuren.

Infusie van totale parenterale voeding kan gelijktijdig met Voriconazol Hikma gebeuren, maar niet in dezelfde lijn of canule.

Voriconazol Hikma mag niet verdund worden met een 4,2% natriumbicarbonaatinfusievloeistof.