

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voriconazole Teva 50 mg filmomhulde tabletten
Voriconazole Teva 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voriconazole Teva 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg voriconazol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 62,5 mg lactosemonohydraat.

Voriconazole Teva 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg voriconazol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Voriconazole Teva 50 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde biconvexe filmomhulde tablet (diameter: ongeveer 7,2 mm) bedrukt met "V" aan de ene zijde en "50" aan de andere zijde.

Voriconazole Teva 200 mg filmomhulde tabletten

Witte, langwerpige, filmomhulde tablet (afmetingen: ongeveer 17,2 mm x 7,2 mm) bedrukt met "V" aan de ene zijde en "200" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voriconazol is een breedspectrum antimycoticum uit de klasse van de triazolen en is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder voor:

Behandeling van invasieve aspergillose.

Behandeling van candidemie bij niet-neutropenische patiënten.

Behandeling van fluconazolresistente ernstige invasieve *Candida* infecties (inclusief *C. krusei*).

Behandeling van ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.

Voriconazole Teva filmomhulde tabletten moet in eerste instantie worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties.

Profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij hoog risico allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) ontvangers.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten vóór het instellen van en tijdens de behandeling met voriconazol worden gecontroleerd en, indien nodig, gecorrigeerd (zie rubriek 4.4).

Voriconazole Teva is beschikbaar als 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten. Er zijn nog andere voriconazol-bevattende farmaceutische vormen, zoals poeder voor oplossing voor infusie en poeder voor orale suspensie, beschikbaar op de markt.

Behandeling

Volwassenen

De behandeling moet worden gestart met het gespecificeerde oplaadschema van ofwel intraveneus ofwel oraal voriconazol om op dag 1 plasmaconcentraties te bereiken die in de buurt van de steady-state liggen. Op basis van de hoge orale biologische beschikbaarheid (96 %; zie rubriek 5.2), wordt het aanbevolen om over te schakelen tussen de intraveneuze en de orale toediening wanneer klinisch aangewezen.

Gedetailleerde informatie over de dosisaanbevelingen wordt gegeven in onderstaande tabel:

	Intraveneus	Oraal	
		Patiënten die 40 kg of meer wegen*	Patiënten die minder dan 40 kg wegen*
Oplaadschema (eerste 24 uur)	6 mg/kg om de 12 uur	400 mg om de 12 uur	200 mg om de 12 uur
Onderhoudsdosis (na de eerste 24 uur)	4 mg/kg tweemaal per dag	200 mg tweemaal per dag	100 mg tweemaal per dag

* 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. Lange-termijnblootstelling aan voriconazol gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Dosisaanpassing (Volwassenen)

Als de respons van de patiënt op de behandeling onvoldoende is, mag de onderhoudsdosis worden verhoogd tot 300 mg tweemaal per dag voor orale toediening. Voor patiënten die minder dan 40 kg wegen, mag de orale dosis worden verhoogd tot 150 mg tweemaal per dag.

Als de patiënt een hogere dosis niet kan verdragen, verminder de orale dosis in stappen van 50 mg tot de onderhoudsdosis van 200 mg tweemaal per dag (of 100 mg tweemaal per dag voor patiënten die minder dan 40 kg wegen).

Raadpleeg onderstaande informatie voor profylaxe gebruik.

Kinderen (2 tot <12 jaar) en jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht (12 tot 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
Onderhoudsdosis (na de eerste 24 uur)	8 mg/kg tweemaal per dag	9 mg/kg tweemaal per dag (een maximale dosis van 350 mg tweemaal per dag)

NB: Gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse bij 112 immuungecompromitteerde pediatrie patiënten van 2 tot <12 jaar en 26 immuungecompromitteerde adolescenten van 12 tot <17 jaar.

Het wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een intraveneus schema, en een oraal schema mag alleen worden overwogen nadat er significante klinische verbetering is opgetreden. Het is belangrijk te vermelden dat een intraveneuze dosis van 8 mg/kg een ongeveer 2-maal hogere blootstelling aan voriconazol zal geven dan een orale dosis van 9 mg/kg.

Deze aanbevelingen voor orale doseringen bij kinderen zijn gebaseerd op studies waarin voriconazol werd toegediend als poeder voor orale suspensie. De bio-equivalentie tussen het poeder voor orale suspensie en de tabletten werd niet onderzocht in een pediatrie populatie. Gezien de vermoedelijk beperkte gastro-intestinale transittijd bij kinderen, kan de absorptie van de tabletten anders zijn bij pediatrie patiënten dan bij volwassen patiënten. Het wordt bijgevolg aanbevolen om de orale suspensie formulering te gebruiken bij kinderen van 2 tot <12 jaar.

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 respons van de patiënt op de behandeling onvoldoende is, mag de dosering worden verhoogd in stappen van 1 mg/kg (of in stappen van 50 mg als de maximale orale dosis van 350 mg initieel werd gebruikt). Als de patiënt de behandeling niet kan verdragen, verminder de dosis in stappen van 1 mg/kg (of in stappen van 50 mg als de maximale orale dosis van 350 mg initieel werd gebruikt).

Het gebruik bij pediatrie patiënten van 2 tot < 12 jaar met lever- of nierinsufficiëntie is niet onderzocht (zie rubrieken 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 rubrieken 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 rubrieken 4.4 en 4.8).

Dosisaanpassing in geval van gelijktijdige toediening

Fenytoïne kan gelijktijdig toegediend worden met voriconazol indien de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd van 200 mg naar 400 mg oraal, tweemaal daags (van 100 mg naar 200 mg oraal, tweemaal daags bij patiënten lichter dan 40 kg), zie rubrieken 4.4 en 4.5.

De combinatie van voriconazol met rifabutine moet indien mogelijk worden vermeden. Indien de combinatie strikt noodzakelijk is, kan de onderhoudsdosering van voriconazol worden verhoogd van 200 mg naar 350 mg oraal, tweemaal daags (van 100 mg naar 200 mg oraal, tweemaal daags bij patiënten lichter dan 40 kg), zie rubrieken 4.4 en 4.5.

Efavirenz mag 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 rubrieken 4.4 en 4.5).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van oraal toegediend voriconazol is niet beïnvloed door een nierfunctiestoornis. Bijgevolg is er geen aanpassing van de orale dosering nodig bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Voriconazol wordt gehemodialyseerd met een klaring van 121 ml/min. Een hemodialysesessie van vier

uur verwijderd niet voldoende voriconazol om een dosisaanpassing te rechtvaardigen.

Verminderde leverfunctie

Het wordt aanbevolen om de standaard oplaadschema's te gebruiken maar de onderhoudsdosis te halveren bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) die behandeld worden met voriconazol (zie rubriek 5.2).

Voriconazol werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige chronische levercirrose (Child-Pugh C).

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 werd in verband gebracht met verhogingen van de leverfunctietesten en klinische tekenen van leverschade, zoals geelzucht, en mag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis alleen gebruikt worden als het voordeel groter is dan het potentiële risico. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moeten nauwgezet gecontroleerd worden op geneesmiddeltoxiciteit (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voriconazole Teva filmomhulde tabletten moeten ingenomen worden minstens één uur voor, of één uur na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten, terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine of ivabradine omdat verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen 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 verlagen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van standaarddosissen voriconazol met efavirenzdosissen van 400 mg eenmaal per dag of hoger is gecontra-indiceerd omdat efavirenz bij deze dosissen de plasmaspiegels van voriconazol significant verlaagt bij gezonde personen. Voriconazol verhoogt ook significant de efavirenz plasmaconcentraties (zie rubriek 4.5, voor lagere dosissen zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met hoge dosissen ritonavir (400 mg en hoger tweemaal per dag) omdat ritonavir in deze dosis de plasmaspiegels van voriconazol significant verlaagt bij gezonde personen (zie rubriek 4.5, voor lagere dosissen zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met ergotalkaloïden (ergotamine, dihydroergotamine), die CYP3A4-substraten

zijn, omdat verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot ergotisme (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met sirolimus omdat voriconazol de plasmaconcentraties van sirolimus waarschijnlijk significant zal verhogen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van voriconazol met naloxegol, een CYP3A4-substraat, aangezien verhoogde plasmaconcentraties van naloxegol opioïde ontwenningverschijnselen 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 aan patiënten met overgevoeligheid voor andere azolen (zie ook rubriek 4.8).

Cardiovasculair

Voriconazol werd in verband gebracht met een verlenging van het QTc-interval. Er waren zeldzame gevallen van torsades de pointes bij patiënten die behandeld werden met voriconazol en die risicofactoren hadden, zoals een voorgeschiedenis van cardiotoxische chemotherapie, cardiomyopathie, hypokaliëmie en gelijktijdige geneesmiddelen die mogelijk aan deze voorvallen hadden bijgedragen.

Voriconazol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met potentieel pro-aritmische factoren zoals:

- Congenitale of verworven QTc-verlenging
- Cardiomyopathie, in het bijzonder als hartfalen aanwezig is
- Sinusbradycardie
- Bestaande symptomatische aritmieën
- Gelijktijdige geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen. Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten indien nodig gecontroleerd en gecorrigeerd worden, vóór het instellen van en tijdens de behandeling met voriconazol (zie rubriek 4.2). Er is een studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers die het effect op het QTc-interval onderzocht van enkelvoudige dosissen voriconazol, tot 4-maal de gebruikelijke dagelijkse dosis. Geen enkele persoon vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec (zie rubriek 5.1).

Levertoxiciteit

In klinische studies traden er gevallen op van ernstige leverreacties tijdens de behandeling met voriconazol (waaronder klinische hepatitis, cholestase en fulminant leverfalen, inclusief met fatale afloop). Er werd

vastgesteld dat gevallen van leverreacties voornamelijk optraden bij patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen (overwegend hematologische maligniteit). Voorbijgaande leverreacties, waaronder hepatitis en geelzucht, traden op bij patiënten zonder andere identificeerbare risicofactoren. De leverdisfunctie was meestal reversibel na stopzetting 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 ten minste 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.

De leverfunctie moet zowel bij kinderen als bij volwassenen worden gecontroleerd.

Ernstige dermatologische bijwerkingen

- Fototoxiciteit

Daarnaast is voriconazol 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 voriconazol 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 voriconazol en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen dient overwogen te worden. Er dient systematisch en regelmatig dermatologische beoordeling plaats te vinden wanneer de behandeling met voriconazol wordt voortgezet om premaligne laesies vroegtijdig te kunnen detecteren en behandelen. De behandeling met voriconazol 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), waaronder 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.

Voorvallen van de bijnieren

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

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

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 4.5). Patiënten dienen geïnstrueerd te worden onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij verschijnselen en klachten van Cushing-syndroom of bijnierinsufficiëntie krijgen.

Langetermijnbehandeling

Langetermijnblootstelling (behandeling of profylaxe) langer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's en artsen moeten daarom de noodzaak overwegen om de blootstelling aan Voriconazole Teva filmomhulde tabletten te beperken (zie rubrieken 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 (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 overwogen te worden (zie rubriek 4.8).

Visuele bijwerkingen

Er waren meldingen van langdurige visuele bijwerkingen, inclusief wazig zicht, optische neuritis en papiloedeem (zie rubriek 4.8).

Renale bijwerkingen

Acuut nierfalen werd waargenomen bij ernstig zieke patiënten die behandeld werden met voriconazol. Patiënten die behandeld worden met voriconazol, zullen waarschijnlijk gelijktijdig behandeld worden met nefrotoxische geneesmiddelen en gelijktijdig voorkomende aandoeningen hebben die kunnen resulteren in een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.8).

Controle van de nierfunctie

De patiënten moeten gecontroleerd worden op de ontwikkeling van een abnormale nierfunctie. Deze controle moet een laboratoriumevaluatie, in het bijzonder van serumcreatinine, omvatten.

Controle van de pancreasfunctie

Patiënten, in het bijzonder kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis (bijv. recente chemotherapie, hematopoëtische stamceltransplantatie [HSCT]), moeten strikt gecontroleerd worden tijdens de behandeling met voriconazol. In deze klinische situatie kan controle van serumamylase of -lipase overwogen worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van voriconazol bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld (zie

rubrieken 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 moet zowel bij kinderen als bij volwassenen worden gecontroleerd. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot < 12 jaar met malabsorptie en een zeer laag lichaamsgewicht volgens hun leeftijd. In dit geval wordt de intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

- Ernstige dermatologische bijwerkingen (inclusief SCC)

De frequentie van fototoxische reacties is hoger bij pediatrische 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 lentiginos 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 gediscontinueerd worden en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen moet overwogen worden.

Fenytoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450- inductor)

Zorgvuldige controle van de fenytoïnespiegels wordt aanbevolen wanneer fenytoïne samen met voriconazol wordt toegediend. Het gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne moet vermeden worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

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

Wanneer voriconazol samen met efavirenz wordt toegediend, moet de dosis van voriconazol verhoogd worden tot 400 mg om de 12 uur en de dosis van efavirenz moet verlaagd worden tot 300 mg om de 24 uur (zie rubrieken 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 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. 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)

Zorgvuldige controle van de volledige bloedceltelling en bijwerkingen op rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen als rifabutine samen met voriconazol wordt toegediend. Het gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine moet vermeden worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

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

De gelijktijdige toediening van voriconazol en lage dosissen ritonavir (100 mg tweemaal per dag) moet

vermeden worden tenzij een evaluatie van de voordelen/risico's voor de patiënt het gebruik van voriconazol verantwoordt (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

De gelijktijdige toediening van voriconazol en everolimus wordt niet aanbevolen omdat verwacht wordt dat voriconazol de concentraties van everolimus significant zal verhogen. Momenteel zijn er onvoldoende gegevens om voor deze situatie dosisaanbevelingen te geven (zie rubriek 4.5).

Methadon (CYP3A4-substraat)

Een frequente controle van de methadon-gerelateerde bijwerkingen en toxiciteit, inclusief QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met voriconazol omdat de methadonspiegels stegen na gelijktijdige toediening van voriconazol. Een dosisverlaging van methadon kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Kortwerkende opiaten (CYP3A4-substraat)

Een dosisverlaging van alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die een op alfentanil gelijkende structuur hebben en die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijv. sufentanil) moet overwogen worden bij gelijktijdige toediening met voriconazol (zie rubriek 4.5). Omdat de halfwaardetijd van alfentanil viermaal verlengd is bij gelijktijdige toediening van alfentanil en voriconazol en omdat in een onafhankelijk gepubliceerde studie het gelijktijdig gebruik van voriconazol en fentanyl resulteerde in een verhoging van de gemiddelde AUC_{0-∞} van fentanyl, kan een frequente controle van de opiaat-geassocieerde bijwerkingen (inclusief een langdurigere monitoring van de ademhaling) noodzakelijk zijn.

Langwerkende opiaten (CYP3A4-substraat)

Een dosisverlaging van oxycodon en andere langwerkende opiaten die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijv. hydrocodon) moet overwogen worden bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Een frequente controle van de opiaat-geassocieerde bijwerkingen kan noodzakelijk zijn (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 de AUC_T van voriconazol bij gezonde personen. De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect zou kunnen elimineren, werd niet vastgesteld. Een controle van de voriconazol-geassocieerde bijwerkingen wordt aanbevolen als voriconazol sequentieel na fluconazol wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 of inductoren van deze iso-enzymen kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen, en het is ook mogelijk dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen die gemetaboliseerd worden door deze CYP450 iso-enzymen, 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 gespecificeerd, werden geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd bij gezonde volwassen mannen die meervoudige toedieningen tot steady-state kregen van oraal voriconazol 200 mg tweemaal per dag (BID). Deze resultaten zijn relevant voor andere populaties en toedieningswegen.

Voriconazol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die gelijktijdige geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen. Als ook de mogelijkheid bestaat dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 iso-enzymen (bepaalde antihistaminica, kinidine, cisapride, pimozone en ivabradine), is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd (zie hieronder en rubriek 4.3).

Tabel van interacties

De interacties tussen voriconazol en andere geneesmiddelen worden vermeld in de tabel hieronder (eenmaal per dag als "QD", tweemaal per dag als "BID", driemaal per dag als "TID" en niet bepaald als "ND"). De richting van de pijl voor elke farmacokinetische parameter is gebaseerd op het 90% confidentie-interval van het geometrisch gemiddelde dat binnen (\leftrightarrow), onder (\downarrow) of boven (\uparrow) het bereik 80-125% ligt. De asterisk (*) geeft een interactie in twee richtingen aan. AUC_τ, AUC_t en AUC_{0-∞} staan voor oppervlakte onder de curve over een doseringsinterval, respectievelijk van tijdstip nul tot het tijdstip met detecteerbare metingen en van tijdstip nul tot oneindig.

De interacties in de tabel worden in de volgende volgorde voorgesteld: contra-indicaties, interacties die dosisaanpassing en zorgvuldige klinische en/of biologische monitoring vereisen, en tenslotte interacties die geen significante farmacokinetische interactie zijn maar die klinisch relevant kunnen zijn in dit therapeutisch domein.

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
Astemizol, cisapride, pimozone, kinidine, terfenadine en ivabradine [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden tot QTc-verlenging en zeldzame gevallen van torsades de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: fenobarbital, mephobarbital) [krachtige CYP450-inductoren]	Hoewel niet onderzocht, zullen carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentraties van voriconazol waarschijnlijk significant verlagen.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
<p>Efavirenz (een niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer) [CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_T ↑ 44% Voriconazole C_{max} ↓ 61% Voriconazole AUC_T ↓ 77%</p> <p>In vergelijking met efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_T ↑ 17%</p> <p>In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUC_T ↓ 7%</p>	<p>Het gebruik van standaarddosissen voriconazol met efavirenz-dosissen van 400 mg QD of hoger) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Voriconazol mag samen met efavirenz worden toegediend als de onderhoudsdosis van voriconazol verhoogd wordt tot 400 mg BID en als de dosis efavirenz verlaagd wordt tot 300 mg QD. Wanneer de behandeling met voriconazol is gestopt, moet de aanvangsdosis van efavirenz hervat worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloïden (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: ergotamine en dihydroergotamine) [CYP3A4-substraten]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, zal voriconazol de plasmaconcentraties van ergotalkaloïden waarschijnlijk verhogen en leiden tot ergotisme.</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Lurasidon [CYP3A4-substraat]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van lurasidon.</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Naloxegol [CYP3A4-substraat]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van naloxegol.</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
<p>Rifabutine [krachtige CYP450-inductor]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met voriconazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUC_T ↓ 78%</p> <p>In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUC_T ↓ 32%</p> <p>Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine AUC_T ↑ 331% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUC_T ↑ 87%</p>	<p>Het gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine moet vermeden worden tenzij het voordeel opweegt tegen het risico.</p> <p>De onderhoudsdosis van voriconazol mag 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 die minder dan 40 kg wegen) (zie rubriek 4.2). Een zorgvuldige controle van de volledige bloedceltelling en de bijwerkingen op rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen als rifabutine gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend.</p>
<p>Rifampicine (600 mg QD) [krachtige CYP450-inductor]</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUC_T ↓ 96%</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Ritonavir (proteaseremmer) [krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</p> <p>Hoge dosis (400 mg BID)</p> <p>Lage dosis (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} en AUC_T ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC_T ↓ 82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_T ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC_T ↓ 39%</p>	<p>De gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge dosissen ritonavir (400 mg en hoger BID) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>De gelijktijdige toediening van voriconazol en lage dosissen ritonavir (100 mg BID) moet vermeden worden, tenzij een evaluatie van de voordelen en risico's het gebruik van voriconazol verantwoordt.</p>

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
Sint-janskruid [CYP450-inductor; P- gp-inductor] 300 mg TID (gelijktijdig toegediend met een enkelvoudige dosis voriconazol 400 mg)	In een onafhankelijk gepubliceerde studie, voriconazol $AUC_{0-\infty} \downarrow 59\%$	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
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 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 gecontra- indiceerd (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 $C_{max} \uparrow 57\%$ Voriconazol $AUC_{\tau} \uparrow 79\%$ 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. Een controle van de voriconazol-geassocieerde bijwerkingen wordt aanbevolen als voriconazol sequentieel na fluconazol wordt gebruikt.

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
<p>Fenytoïne [CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_T ↓ 69%</p> <p>Fenytoïne C_{max} ↑ 67% Fenytoïne AUC_T ↑ 81% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUC_T ↑ 39%</p>	<p>Het gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne moet vermeden worden tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Een zorgvuldige controle van de plasmaspiegels van fenytoïne wordt aanbevolen.</p> <p>Fenytoïne mag gelijktijdig met voriconazol worden toegediend als de onderhoudsdosis van voriconazol verhoogd wordt tot 5 mg/kg IV BID of van 200 mg tot 400 mg oraal BID, (100 mg tot 200 mg oraal BID bij patiënten die minder dan 40 kg wegen) (zie rubriek 4.2).</p>
<p>Letermovir [CYP2C9- en CYP2C19-inductor]</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%</p>	<p>Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met letermovir niet kan worden vermeden, controleer dan op verminderde effectiviteit van voriconazol.</p>
<p>Flucloxacilline [CYP450-inductor]</p>	<p>Er zijn gevallen gemeld van significante dalingen in de plasmaconcentraties van voriconazol.</p>	<p>Als de gelijktijdige toediening van voriconazol en flucloxacilline niet kan worden vermeden, dient te worden gecontroleerd op eventueel verlies van de werkzaamheid van voriconazol (bijv. middels therapeutische drug monitoring). De dosis voriconazol dient mogelijk te worden verhoogd.</p>
<p>Glasdegib [CYP3A4-substraat]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van glasdegib en verhoogd risico van QTc-verlenging.</p>	<p>Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een frequente controle van het ECG aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
Tyrosinekinaseremmers (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: 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 BID voriconazol) [CYP2C9-substraat] Andere orale coumarines (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: fenprocoumon, acenocoumarol) [CYP2C9- en CYP3A4-substraten]	De maximale toename van de protrombinetijd was ongeveer 2-maal Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van coumarines verhogen, wat kan leiden tot een toename van de protrombinetijd.	Een strikte controle van de protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietesten wordt aanbevolen, en de dosis van de anticoagulantia moet dienovereenkomstig worden aangepast.
Ivacaftor [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van ivacaftor, met een risico op ernstiger bijwerkingen.	Verlaging van de dosis ivacaftor wordt aanbevolen.
Benzodiazepinen [CYP3A4-substraten] Midazolam (0,05 mg/kg IV enkelvoudige dosis) Midazolam (7,5 mg orale enkelvoudige dosis) Andere benzodiazepinen (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: 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.	Een dosisverlaging van benzodiazepines moet overwogen worden.

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
<p>Immunosuppressiva [CYP3A4-substraten]</p> <p>Sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis)</p> <p>Everolimus [ook P-gp-substraat]</p> <p>Ciclosporine (bij stabiele niertransplantatiepatiënten die een chronische behandeling met ciclosporine krijgen)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg enkelvoudige dosis)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerde studie, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-maal Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-maal</p> <p>Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van everolimus.</p> <p>Ciclosporine C_{max} ↑ 13% Ciclosporine AUC_T ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_T ↑ 221%</p>	<p>De gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentraties significants zullen stijgen (zie rubriek 4.4).</p> <p>Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al ciclosporine gebruiken, wordt het aanbevolen om de dosis van ciclosporine te halveren en de ciclosporinespiegels zorgvuldig te controleren. Verhoogde ciclosporinespiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Wanneer voriconazol wordt gestaakt, moeten de ciclosporinespiegels zorgvuldig worden gecontroleerd en de dosis moet indien nodig worden verhoogd.</u></p> <p>Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al tacrolimus krijgen, wordt het aanbevolen om de dosis van tacrolimus tot een derde van de originele dosis te verlagen en de spiegels van tacrolimus zorgvuldig te controleren. Verhoogde</p>

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
		tacrolimusspiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Wanneer voriconazol wordt gestaakt, moeten de tacrolimusspiegels zorgvuldig worden gecontroleerd en de dosis moet indien nodig worden verhoogd.</u>
Langwerkende opiaten [CYP3A4-substraten] Oxycodon (10 mg eenmalige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerde studie, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7-maal Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-maal	Dosisverlaging van oxycodon en andere langwerkende opiaten die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijv. hydrocodon) moet overwogen worden. Frequente controle van opiaat-geassocieerde bijwerkingen kan noodzakelijk zijn.
Methadon (32-100 mg QD) [CYP3A4-substraat]	R-methadon (actief) C_{max} ↑ 31% R-methadon (actief) AUC_T ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_T ↑ 103%	Frequentie controle van methadon-gerelateerde bijwerkingen en toxiciteit, inclusief QTc-verlenging, wordt aanbevolen. Dosisverlaging van methadon kan noodzakelijk zijn.
Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) [CYP2C9-substraten] Ibuprofen (400 mg enkelvoudige dosis) Diclofenac (50 mg enkelvoudige dosis)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Frequentie controle van NSAID-gerelateerde bijwerkingen en toxiciteit wordt aanbevolen. Dosisverlaging van NSAIDs kan noodzakelijk zijn.

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19-remmer; CYP2C19- en CYP3A4-substraat]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_T ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUC_T ↑ 41% Andere protonpompremmers die CYP2C19-substraten zijn, kunnen ook geremd zijn door voriconazol en dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	Er wordt geen dosisaanpassing van voriconazol aanbevolen. Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al omeprazol dosissen van 40 mg of hoger krijgen, wordt het aanbevolen om de dosis van omeprazol te halveren.
Orale anticonceptiva* [CYP3A4-substraat; CYP2C19-remmer] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_T ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_T ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUC_T ↑ 46%	Controle van bijwerkingen die gerelateerd zijn aan orale anticonceptiva, naast deze van voriconazol, wordt aanbevolen.
Kortwerkende opiaten [CYP3A4-substraten] Alfentanil (20 µg/kg enkelvoudige dosis, met gelijktijdig naloxon) Fentanyl (5 µg/kg enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerde studie, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-maal In een onafhankelijk gepubliceerde studie, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1.34-maal	Dosisverlaging van alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die een op alfentanil gelijkende structuur hebben en die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijv. sufentanil) moet overwogen worden. Langdurige en regelmatige controle op ademhalingsdepressie en andere opiaat-geassocieerde 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 moet overwogen te worden.
Sulfonylureumderivaten (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: tolbutamide, glipizide, glyburide) [CYP2C9-substraten]	Hoewel niet onderzocht, zal voriconazol waarschijnlijk de plasmaconcentraties van sulfonylureumderivaten verhogen en leiden tot hypoglykemie.	Zorgvuldige controle van de bloedglucose wordt aanbevolen. Dosisverlaging van sulfonylurea moet overwogen worden.

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
Vinca-alkaloïden (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: vincristine en vinblastine) [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, zal voriconazol waarschijnlijk de plasmaconcentraties van vinca-alkaloïden verhogen en leiden tot neurotoxiciteit.	Dosisverlaging van vinca-alkaloïden moet overwogen worden.
Andere hiv-proteaseremmers (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* [CYP3A4-substraten en -remmers]	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> studies tonen aan dat voriconazol het metabolisme van hiv-proteaseremmers kan remmen en het metabolisme van voriconazol kan ook geremd zijn hiv-proteaseremmers.	Zorgvuldige controle op eventueel optreden van geneesmiddeltoxiciteit en/of onvoldoende werkzaamheid, en dosisaanpassing kan nodig zijn.
Andere niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTRs) (met inbegrip van, maar niet beperkt tot: delavirdine, nevirapine)* [CYP3A4-substraten, -remmers of CYP450-inductoren]	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> studies tonen aan dat het metabolisme van voriconazol geremd kan zijn door NNRTRs en voriconazol kan het metabolisme van NNRTRs remmen. De bevindingen van het effect van efavirenz op voriconazol suggereren dat het metabolisme van voriconazol kan geïnduceerd zijn door een NNRTR.	Zorgvuldige controle op eventueel optreden van geneesmiddeltoxiciteit en/of onvoldoende werkzaamheid, en dosisaanpassing 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 de pH in de maag]	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUC_T ↑ 23%	Geen dosisaanpassing
Digoxine (0,25 mg QD) [P-gp-substraat]	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine AUC_T ↔	Geen dosisaanpassing
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-remmer en -substraat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_T ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_T ↔	Geen dosisaanpassing

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen in verband met gelijktijdige toediening
Macrolide antibiotica Erythromycine (1 g BID) [CYP3A4-remmer] Azitromycine (500 mg QD)	Voriconazol C_{max} en AUC_T ↔ Voriconazol C_{max} en AUC_T ↔ Het effect van voriconazol op erythromycine of azitromycine is onbekend.	Geen dosisaanpassing
Mycofenolzuur (1 g enkelvoudige dosis) [UDP-glucuronyltransferase-substraat]	Mycofenolzuur C_{max} ↔ Mycofenolzuur AUC_t ↔	Geen dosisaanpassing
Corticosteroïden Prednisolon (60 mg enkelvoudige dosis) [CYP3A4-substraat]	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Geen dosisaanpassing 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 bijnierschorsdysfunctie, zowel tijdens de behandeling als wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).
Ranitidine (150 mg BID) [verhoogt de pH in de maag]	Voriconazol C_{max} en AUC_T ↔	Geen dosisaanpassing

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.

Voriconazole Teva filmomhulde tabletten mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten steeds effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Borstvoeding

De uitscheiding van voriconazol in de moedermelk is niet onderzocht. Borstvoeding moet worden stopgezet bij het opstarten van de behandeling met *Voriconazole Teva filmomhulde tabletten*.

Vruchtbaarheid

In een dierstudie werd geen verminderde 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 heeft 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, waaronder wazig zicht, veranderde/verhoogde visuele waarneming en/of fotofobie. Patiënten die deze symptomen hebben, moeten potentieel gevaarlijke taken vermijden, zoals een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij volwassenen is gebaseerd op een geïntegreerde veiligheidsdatabase van meer dan 2.000 personen (inclusief 1.603 volwassen patiënten in therapeutische studies) en nog eens 270 volwassenen in profylaxe studies). Ze vertegenwoordigt een heterogene populatie waaronder patiënten met een hematologische maligniteit, hiv-besmette patiënten met oesofageale candidiasis en refractaire schimmelinfecties, niet-neutropenische patiënten met candidemie of aspergillose en gezonde vrijwilligers.

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

De ernst van de bijwerkingen was over het algemeen mild tot matig. Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen als de veiligheidsgegevens geanalyseerd werden volgens leeftijd, ras of geslacht.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden, aangezien de meeste studies een open design hadden, alle causale bijwerkingen opgesomd en hun frequentie categorieën bij 1.873 volwassenen uit gepoolde therapeutische (1.603) en profylaxe (270) studies opgesomd en ingedeeld naar systeem/orgaanklasse.

De frequentie categorieën worden als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); 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 die gemeld werden bij personen die voriconazol kregen:

Systeem/ orgaanklasse	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 beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		sinusitis	pseudomembraneuze colitis		
Neoplasma's, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		plaveiselcel-carcinoom (waaronder cutane SCC <i>in situ</i> of ziekte van Bowen) *, **			
Bloed- en lymfe- stelselaandoening en		agranulocytose ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anemie	beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie	diffuse intravasculaire coagulatie	
Immuunsysteem- aandoeningen			overgevoeligheid	anafylactoïde reactie	
Endocriene aandoeningen			bijnierschorsinsuffi- ciëntie, hypothyreoïdie	hyperthyreoïdie	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	perifeer oedeem	hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie			
Psychische stoornissen		depressie, hallucinatie, angst, insomnia, agitatie, verwardheid			
Zenuwstelselaan- doeningen	hoofdpijn	convulsie, syncope, tremor, hypertonie ³ , paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	hersenoedeem, encefalopathie ⁴ , extrapiramidale stoomis ⁵ , perifere neuropathie, ataxie, hypesthesie, dysgeusie	leveragefalopa- thie, syndroom van Guillain-Barré, nystagmus	

Oogaandoeningen	visuele stoornis ⁶	retinale bloeding	oogzenuwstoornis ⁷ , papiloedeem ⁸ , oculogyre crisis, diplopie, scleritis, blefaritis	optische atrofie, corneatroebeling	
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen			hypoacusis, vertigo, tinnitus		
Hartaandoeningen		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	
Bloedvataandoeningen		hypotensie, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	ademnood ⁹	'acute respiratory distress'-syndroom, longoedeem			
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	diarree, braken, buikpijn, misselijkheid	cheilitis, dyspepsie, obstipatie, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, gezwollen tong, duodenitis, gastro-enteritis, glossitis		
Lever- en galaandoeningen	afwijkingen in leverfunctie testen	geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis ¹⁰	leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis		

Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag	exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculopapulaire huiduitslag, pruritus, erytheem, fototoxiciteit**	syndroom van Stevens-Johnson ⁸ , purpura, urticaria, allergische dermatitis, papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, eczeem	toxische epidermale necrolyse ⁸ , geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁸ , angio-oedeem, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmiddelovergevoeligheid	cutane lupus erythematoses*, efeliden*, lentigo*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn	Artritis, periostitis*, **		
Nier- en urinewegaandoeningen		acuut nierfalen, hematurie	tubulaire necrose van de nier, proteïnurie, nefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie	pijn op de borst, aangezichtsoedeem ¹¹ , asthenie, rillingen	griepigheid		
Onderzoeken		verhoogde bloedcreatininespiegel	verhoogde bloedureumspiegel, verhoogde bloedcholesterolspiegel		

*bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen

** frequentiecategorie 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.

Beschrijving 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 verdwenen was binnen de 60 minuten en er werden geen klinisch significante visuele effecten op lange termijn waargenomen. Er waren aanwijzingen dat deze effecten afnemen bij herhaalde toediening van voriconazol. De visuele stoornissen waren meestal mild, en gaven zelden aanleiding tot stopzetting en waren niet geassocieerd met sequelen op lange termijn. Visuele stoornissen kunnen verband houden met hogere plasmaconcentraties en/of dosissen.

Het werkingsmechanisme is onbekend, hoewel het aangrijpingspunt zeer waarschijnlijk gelegen is binnen de retina. In een studie bij gezonde vrijwilligers die de impact van voriconazol op de retinale functie onderzocht, veroorzaakte voriconazol een afname van de amplitude van de ERG (elektroretinogram)-golf. Het ERG meet elektrische stromen in de retina. De ERG-veranderingen verergerden niet gedurende 29 behandelingsdagen en waren volledig reversibel bij stopzetting van voriconazol.

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

Dermatologische reacties

Dermatologische reacties kwamen zeer vaak voor bij patiënten die behandeld werden met voriconazol in klinische studies, maar deze patiënten hadden ernstige onderliggende aandoeningen en kregen gelijktijdig multipale geneesmiddelen toegediend. De meeste gevallen van huiduitslag waren mild tot matig ernstig. De patiënten ontwikkelden bijwerkingen met ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS) (soms), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zelden), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zelden) en erythema multiforme (zelden), tijdens de behandeling met voriconazol (zie rubriek 4.4).

Als de patiënt huiduitslag ontwikkelt, moeten hij strikt opgevolgd worden en *Voriconazole Teva filmomhulde tabletten* moet stopgezet worden als de letsels verergeren. Fotosensibiliteitsreacties zoals efeliden, lentigo en actinische keratose werden gemeld, in het bijzonder tijdens een langdurige behandeling (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 $>3 \times$ ULN verhoogde transaminasewaarden (niet noodzakelijkerwijs een bijwerking) 18,0% (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 leverfunctietesten kunnen verband houden met hogere plasmaconcentraties en/of dosissen. De meerderheid van de abnormale leverfunctietesten normaliseerde tijdens de behandeling zonder dosisaanpassing of na dosisaanpassing, met inbegrip van stopzetting van de behandeling.

Voriconazol werd in verband gebracht met gevallen van ernstige levertoxiciteit bij patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen. Het betreft onder meer gevallen van geelzucht, hepatitis en leverfalen met

de dood als gevolg (zie rubriek 4.4).

Profylaxe

In een open-label, vergelijkende, multicenter studie waarin voriconazol en itraconazol werden vergeleken als primaire profylaxe bij volwassen en adolescenten allogene HSCT-ontvangers zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties (IFI), werd als gevolg van bijwerkingen bij 39,3% van de proefpersonen een definitieve stopzetting van voriconazol gerapporteerd, tegen 39,6% van de proefpersonen in de itraconazol-groep. Bij de behandeling optredende hepatische bijwerkingen resulteerden in een definitieve stopzetting 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 pediatrie 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 pediatrie patiënten van 2 tot <12 jaar in "compassionate use"-programma's. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van voriconazol bij de pediatrie populatie vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Bij pediatrie 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 pediatrie patiënten en bij 5,3% van de volwassenen). Post-marketinggegevens suggereren dat huidreacties (in het bijzonder erytheem) vaker zouden voorkomen bij pediatrie patiënten dan bij volwassenen. Bij de 22 patiënten jonger dan 2 jaar die voriconazol kregen in een "compassionate use" programma, werden de volgende bijwerkingen gemeld (waarbij een verband met voriconazol niet kon worden uitgesloten): fotosensibiliteitsreactie (1), aritmie (1), pancreatitis (1), verhoogd bloedbilirubine (1), verhoogde leverenzymen (1), huiduitslag (1) en papiloedeem (1). Er waren post-marketing meldingen van pancreatitis bij pediatrie 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie –Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

In klinische studies waren er 3 gevallen van accidentele overdosering. Ze traden allemaal op bij pediatrie patiënten die tot 5-maal de aanbevolen intraveneuze dosis van voriconazol kregen. In één geval werd als bijwerking fotofobie gedurende 10 minuten gemeld.

Er is geen bekend antidotum voor voriconazol.

Voriconazol wordt gehemodialyseerd met een klaring van 121 ml/min. Bij een overdosis kan hemodialyse helpen om voriconazol uit het lichaam te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazool- en tetrazoolderivaten, ATC-code: J02AC03

Werkingsmechanisme

Voriconazol is een triazool antimycoticum. Het primaire werkingsmechanisme van voriconazol is gebaseerd op de remming van de – door het fungale cytochroom P-450-gemedieerde – demethylering van 14 alfa-lanosterol, een essentiële stap in de fungale biosynthese van ergosterol. De accumulatie van 14 alfa-methylsterolen correleert met de daaropvolgende depletie van ergosterol in het schimmelcelmembraan en kan verantwoordelijk zijn voor de antimycotische werking van voriconazol. Er werd aangetoond dat voriconazol selectiever is voor de fungale cytochroom P-450 enzymen dan voor verschillende cytochroom P-450 enzymsystemen van zoogdieren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

Farmacokinetische/farmacodynamische analyses van de gegevens van klinische studies identificeerden positieve relaties tussen de plasmaconcentraties van voriconazol en zowel afwijkingen in leverfunctietesten als visusstoornissen. Er zijn geen dosisaanpassingen onderzocht in profylaxe studies.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In vitro heeft voriconazol een breedspectrum antimycotische activiteit met antifungale potentie tegen *Candida* species (inclusief *C. krusei* die resistent is tegen fluconazol en resistente stammen van *C. glabrata* en *C. albicans*) en een fungicide werking tegen alle *Aspergillus* species die werden getest. Bovendien toont voriconazol *in vitro* een fungicide werking tegen opkomende fungale pathogenen, zoals *Scedosporium* of *Fusarium* die een beperkte gevoeligheid hebben voor bestaande antimycotica.

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

Andere behandelde schimmelinfecties (vaak met ofwel partiële of volledige respons) omvatten geïsoleerde gevallen van *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. inclusief *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* en *Trichosporon* spp. inclusief *T. beigeli* infecties.

In vitro activiteit tegen klinische isolaten werd waargenomen voor *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.

In vitro activiteit tegen de volgende pathogenen werd aangetoond, maar de klinische betekenis ervan is

onbekend: *Curvularia* spp. en *Sporothrix* spp.

Breekpunten

Voorafgaand aan de behandeling moeten stalen genomen worden voor schimmelkweek en andere relevante laboratoriumonderzoeken (serologie, histopathologie) om de causale organismen te isoleren en te identificeren. De behandeling mag ingesteld worden voordat de resultaten van kweek en andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn; eens deze resultaten beschikbaar zijn, moet de anti-infectieuze behandeling dienovereenkomstig aangepast worden.

De species die het meest frequent betrokken zijn bij infecties bij de mens zijn *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* en *C. Krusei*; al deze species hebben gewoonlijk minimale inhiberende concentraties (MICs) van minder dan 1 mg/l voor voriconazol.

De *in vitro* activiteit van voriconazol tegen *Candida* species is echter niet uniform. Meer bepaald voor *C. Glabrata* zijn de MICs van voriconazol voor fluconazolresistente isolaten proportioneel hoger dan die van fluconazol-gevoelige isolaten. Daarom moet elke poging ondernomen worden om *Candida* te identificeren tot op het species-niveau. Als een antifungale gevoeligheidsbepaling beschikbaar is, kunnen de MIC-resultaten geïnterpreteerd worden met behulp van de breekpunt-criteria die zijn vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

EUCAST Breekpunten

Candida- en Aspergillus soorten	Minimale inhiberende concentratie (MIC) breekpunt (mg/l)	
	≤G (Gevoelig)	>R (Resistent)
<i>Candida albicans</i> ^{1,2}	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ^{1,2}	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i> ¹	IE (Insufficient Evidence)	IE
<i>Candida krusei</i> ¹	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> ^{1,2}	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ^{1,2}	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ^{1,3}	IE	IE
Niet-soortgebonden breekpunten <i>Candida</i> ^{1,4}	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{5,6}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{5,6}	1	1
<i>Aspergillus flavus</i> ⁵	IE ⁷	IE ⁷
<i>Aspergillus niger</i> ⁵	IE ⁷	IE ⁷
<i>Aspergillus terreus</i> ⁵	IE ⁷	IE ⁷
Niet-soortgebonden breekpunten ^{5,8}	IE	IE

- ¹ Opmerkingen over de I-categorie: 4 mg/kg iv tweemaal daags. Voor *Candida* is de I-categorie geïntroduceerd om te erkennen dat de verhoogde blootstelling verkregen door i.v.-dosering voldoende is (mogelijk bevestigd door TDM). Er is onvoldoende informatie beschikbaar over de respons op voriconazol van infecties veroorzaakt door *Candida* isolaten met hogere MIC's
- ² 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.
- ³ De ECOFF's (epidemiological cut-off-waarden) voor deze soorten zijn over het algemeen hoger dan voor *C. albicans*.
- ⁴ 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.
- ⁵ Monitoring van azol dalconcentraties is aanbevolen bij patiënten behandeld voor schimmelinfectie.
- ⁶ 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".
- ⁷ De ECOFF's voor deze soorten zijn over het algemeen één tweevoudige verdunning hoger dan voor *A. fumigatus*.
- ⁸ Niet-soortgebonden breekpunten zijn niet vastgesteld.

Klinische ervaring

In deze rubriek wordt een succesvol resultaat gedefinieerd als een volledige of partiële respons.

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

Voriconazol heeft een *in vitro* fungicide werking tegen *Aspergillus* spp. De werkzaamheid en het voordeel op het vlak van de overleving van voriconazol versus conventioneel amfotericine B bij de primaire behandeling van acute, invasieve aspergillose werd aangetoond in een open, gerandomiseerde, multicentrische studie bij 277 immuungecompromitteerde patiënten die gedurende 12 weken werden behandeld. Voriconazol werd toegediend intraveneus met een oplaaddosis van 6 mg/kg om de 12 uur tijdens de eerste 24 uur, gevolgd door een onderhoudsdosis van 4 mg/kg om de 12 uur gedurende minimum 7 dagen. De behandeling kon daarna omgeschakeld worden naar de orale formulering in een dosis van 200 mg om de 12 uur. De mediane duur van de IV behandeling met voriconazol was 10 dagen (bereik 2-85 dagen). Na de IV voriconazol behandeling was de mediane duur van de orale voriconazol behandeling 76 dagen (bereik 2-232 dagen).

Een bevredigende globale respons (volledige of partiële verdwijning van alle aan de infectie toe te schrijven symptomen, tekenen, radiografische/bronchoscopische afwijkingen die bij de baseline aanwezig waren) werd waargenomen bij 53 % van de patiënten behandeld met voriconazol in vergelijking met 31 % van de patiënten behandeld met de comparator. Het overlevingspercentage op 84 dagen voor voriconazol was statistisch significant hoger dan dit voor de comparator en een klinisch en statistisch significant voordeel werd aangetoond ten gunste van voriconazol zowel voor de tijd tot overlijden als voor de tijd tot stopzetting wegens toxiciteit.

Deze studie bevestigde de resultaten van een vroegere, prospectieve studie waarin er een positief resultaat werd waargenomen bij personen met risicofactoren voor een slechte prognose, waaronder "graft versus host disease", en, in het bijzonder, cerebrale infecties (normaal geassocieerd met bijna

100% mortaliteit).

De studies omvatten cerebrale, sinusale, pulmonale en gedissemineerde aspergillose bij patiënten met beenmerg- en solide orgaantransplantaten, hematologische maligniteiten, kanker en AIDS.

Candidemie bij niet-neutropenische patiënten

De werkzaamheid van voriconazol in vergelijking met het schema van amfotericine B gevolgd door fluconazol bij de primaire behandeling van candidemie werd aangetoond in een open, vergelijkende studie. Driehonderdzeventig niet-neutropenische patiënten (ouder dan 12 jaar) met gedocumenteerde candidemie werden opgenomen in de studie; 248 van hen werden behandeld met voriconazol. Negen personen in de voriconazol groep en vijf in de groep behandeld met amfotericine B gevolgd door fluconazol hadden ook een mycologisch bewezen infectie in diep weefsel. Patiënten met nierfalen werden uitgesloten uit deze studie. De mediane behandelingsduur was 15 dagen in beide behandelingsarmen. In de primaire analyse werd een succesvolle respons, geëvalueerd door een gegevenscontrolecommissie (DRC: Data Review Committee) die blind was voor het studiegeneesmiddel, gedefinieerd als het verdwijnen/verbeteren van alle klinische tekenen en symptomen van de infectie met eradicatie van *Candida* uit het bloed en de geïnfecteerde diepe weefsels 12 weken na het einde van de behandeling (EOT: end of therapy). Patiënten die geen evaluatie ondergingen 12 weken na EOT, werden beschouwd als mislukking. In deze analyse werd een succesvolle respons waargenomen bij 41% van de patiënten in beide behandelingsarmen.

In een secundaire analyse, die gebruik maakte van de DRC evaluaties bij het laatste evalueerbare tijdstip (EOT, of 2, 6, of 12 weken na EOT), hadden voriconazol en het schema van amfotericine B gevolgd door fluconazol succesvolle responspercentages van 65 % en 71 %, respectievelijk.

De evaluatie door de onderzoeker van een succesvol resultaat op elk van deze tijdstipen wordt getoond in de volgende tabel.

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 (inclusief candidemie, gedissemineerde en andere invasieve candidiasis) waarbij een vroegere antimycotische behandeling, in het bijzonder met fluconazol, niet effectief was. Een succesvolle respons werd waargenomen bij 24 patiënten (15 volledige, 9 partiële responsen). Bij fluconazol-resistente non *albicans* species werd een succesvol resultaat waargenomen bij 3/3 *C. krusei* (volledige responsen) en 6/8 *C. glabrata* (5 volledige, 1 partiële respons) infecties. De klinische werkzaamheidsgegevens werden ondersteund door beperkte gevoeligheidsgegevens.

Scedosporium en Fusarium infecties

Voriconazol bleek effectief te zijn tegen de volgende zeldzame pathogene schimmels:

Scedosporium spp.: Een succesvolle respons op een behandeling met voriconazol werd waargenomen bij 16 (6 volledige, 10 partiële responsen) van de 28 patiënten met *S. apiospermum* en bij 2 (allebei partiële responsen) van de 7 patiënten met *S. prolificans* infectie. Bovendien werd een succesvolle respons waargenomen bij 1 op de 3 patiënten met infecties veroorzaakt door meer dan één organisme waaronder *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Zeven (3 volledige, 4 partiële responsen) van de 17 patiënten werden succesvol behandeld met voriconazol. Van deze 7 patiënten hadden er 3 een ooginfectie, 1 had een sinusinfectie en 3 hadden een gedissemineerde infectie. Vier bijkomende patiënten met fusariosis hadden een infectie veroorzaakt door verschillende micro-organismen; twee van hen hadden een succesvol resultaat.

De meerderheid van de patiënten die behandeld werden met voriconazol voor de hoger vermelde zeldzame infecties, waren intolerant voor, of refractair 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 adolescenten 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%-betrouwbaar- heidsinterval (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 onderzoeks- geneesmiddel	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primair 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%-betrouwbaarheidsinterval (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%)***

* Primair 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%-betrouwbaarheidsinterval (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%)***

* Primair 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).

Behandelingsduur

In klinische studies kregen 705 patiënten een behandeling met voriconazol gedurende meer dan 12 weken, waarvan 164 patiënten voriconazol 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 geïnccludeerd 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 geïnccludeerd 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 onderzochten

Een placebogecontroleerde, gerandomiseerde, cross-overstudie met enkelvoudige dosissen om het effect op het QTc-interval bij gezonde vrijwilligers te evalueren, werd uitgevoerd met drie orale dosissen van voriconazol en ketoconazol. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde maximale verlengingen van het QTc-interval ten opzichte van de baseline waren 5,1, 4,8, en 8,2 msec na toediening van respectievelijk 800, 1200 en 1600 mg voriconazol, en 7,0 msec voor ketoconazol 800 mg. In geen enkele groep had iemand een QTc-verlenging ≥ 60 msec ten opzichte van de baseline. 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 werd gekarakteriseerd bij gezonde personen, speciale populaties en patiënten. Tijdens de orale toediening van 200 mg of 300 mg tweemaal per dag gedurende 14 dagen bij patiënten met risico op aspergillose (voornamelijk patiënten met maligne neoplasieën van lymfatisch of hematopoëtisch weefsel), waren de waargenomen farmacokinetische kenmerken van snelle en consistente absorptie, accumulatie en niet-lineaire farmacokinetiek in overeenstemming met deze die waargenomen werden bij gezonde personen.

De farmacokinetiek van voriconazol verloopt niet-lineair als gevolg van de verzadiging van zijn metabolisme. Bij stijgende dosis wordt een meer dan proportionele toename in blootstelling waargenomen. Men schat dat verhoging van de orale dosis van 200 mg tweemaal per dag tot 300 mg tweemaal per dag, gemiddeld, leidt tot een 2,5-voudige toename van de blootstelling (AUC_T). Een orale onderhoudsdosis van 200 mg (of 100 mg voor patiënten die minder dan 40 kg wegen) bereikt een voriconazol-blootstelling die gelijk is aan 3 mg/kg IV. Een orale onderhoudsdosis van 300 mg (of 150 mg voor patiënten die minder dan 40 kg wegen) bereikt een blootstelling gelijk aan 4 mg/kg IV. Wanneer de aanbevolen intraveneuze of orale oplaadschema's worden toegediend, worden binnen de eerste 24 uur na toediening plasmaconcentraties bereikt die de steady-state waarden benaderen. Zonder oplaaddosis treedt accumulatie op bij meervoudige dosering tweemaal per dag en worden bij de meeste patiënten tegen dag 6 steady-state plasmaconcentraties van voriconazol bereikt.

Absorptie

Voriconazol wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening 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 %. Als meervoudige dosissen voriconazol worden toegediend samen met vetrijke maaltijden, zijn de C_{max} en de AUC_T met respectievelijk 34 % en 24 % verminderd. De absorptie van voriconazol is 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, wat wijst op een uitgebreide distributie in de weefsels. De binding aan plasma-eiwitten wordt geschat op 58 %. Stalen van het cerebrospinaal vocht van acht patiënten in een "compassionate use" programma toonden detecteerbare voriconazol concentraties bij alle patiënten.

Biotransformatie

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

De farmacokinetiek van voriconazol vertoont een grote interindividuele variabiliteit.

In vivo studies toonden aan dat CYP2C19 significant betrokken is bij het metabolisme van voriconazol. Dit enzym vertoont genetisch polymorfisme. Bijvoorbeeld, men kan verwachten dat 15-20 % van de Aziatische bevolking trage metaboliseerders zijn. Bij Kaukasiërs en zwarten is de prevalentie van trage metaboliseerders 3-5 %. Studies uitgevoerd bij Kaukasische en Japanse gezonde personen toonden aan dat trage metaboliseerders gemiddeld een 4-maal hogere blootstelling aan voriconazol (AUC_T) hebben dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers. Personen die heterozygote, snelle metaboliseerders zijn, hebben gemiddeld een 2-maal hogere blootstelling aan voriconazol dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers.

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

Eliminatie

Voriconazol wordt geëlimineerd via metabolisatie in de lever; minder dan 2 % van de dosis wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine.

Na toediening van een radioactief gemerkte dosis voriconazol wordt ongeveer 80 % van de radioactiviteit teruggevonden in de urine na herhaalde intraveneuze toediening en 83 % na herhaalde orale toediening. Het merendeel (>94 %) van de totale radioactiviteit 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). Omwille van de niet-lineaire farmacokinetiek, is de terminale halfwaardetijd niet bruikbaar in de voorspelling van de accumulatie of eliminatie van voriconazol.

Farmacokinetiek in speciale populatiegroepen

Geslacht

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

In het klinisch onderzoeksprogramma werd er geen dosisaanpassing uitgevoerd op basis van het geslacht. Het veiligheidsprofiel en de plasmaconcentraties die waargenomen werden bij mannelijke en vrouwelijke patiënten, waren vergelijkbaar. Bijgevolg is er geen dosisaanpassing volgens het geslacht nodig.

Ouderen

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

In de therapeutische studies werd geen dosisaanpassing volgens de leeftijd uitgevoerd. Er werd een verband waargenomen tussen de plasmaconcentraties en de leeftijd. Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij jonge en oudere patiënten was vergelijkbaar en bijgevolg is er geen dosisaanpassing nodig voor ouderen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosissen bij kinderen en adolescenten zijn gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse van gegevens afkomstig van 112 immuungecompromitteerde pediatrie patiënten van 2 tot <12 jaar en 26 immuungecompromitteerde adolescenten van 12 tot <17 jaar. Multipole intraveneuze dosissen van 3, 4, 6, 7 en 8 mg/kg tweemaal per dag en multipole orale dosissen (met het poeder voor orale suspensie) van 4 mg/kg, 6 mg/kg, en 200 mg tweemaal per dag werden geëvalueerd in 3 pediatrie farmacokinetische studies. Intraveneuze oplaaddosissen van 6 mg/kg IV tweemaal per dag op dag 1 gevolgd door een intraveneuze dosis van 4 mg/kg tweemaal per dag en 300 mg orale tabletten tweemaal per dag werden geëvalueerd in een farmacokinetische studie bij adolescenten. Er werd een grotere interindividuele variabiliteit waargenomen bij pediatrie patiënten in vergelijking met volwassenen.

Een vergelijking van de farmacokinetische gegevens in de pediatrie en de volwassen populatie toonde aan dat de voorspelde totale blootstelling (AUC_T) bij kinderen na toediening van een IV oplaaddosis van 9 mg/kg IV vergelijkbaar was met deze bij volwassenen na toediening van een IV oplaaddosis van 6 mg/kg IV. De voorspelde totale blootstellingen bij kinderen na IV onderhoudsdosissen van 4 en 8 mg/kg tweemaal per dag waren vergelijkbaar met deze bij volwassenen na 3 en 4 mg/kg IV tweemaal per dag, respectievelijk. De voorspelde totale blootstelling bij kinderen na een orale onderhoudsdosis van 9 mg/kg (maximaal 350 mg) tweemaal per dag was vergelijkbaar met deze bij volwassenen na 200 mg oraal tweemaal per dag. Een intraveneuze dosis van 8 mg/kg zal een ongeveer 2-maal hogere blootstelling aan voriconazol geven dan een orale dosis van 9 mg/kg.

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

De blootstellingen aan voriconazol waren bij de meeste adolescente patiënten vergelijkbaar met deze bij volwassenen die dezelfde dosisschema's kregen. Een lagere blootstelling aan voriconazol werd echter waargenomen bij sommige jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht in vergelijking met volwassenen. Waarschijnlijk lijkt het metabolisme van voriconazol bij deze personen meer op dat van kinderen dan dat van volwassenen. Op basis van de populatie farmacokinetische analyse moeten adolescenten van 12 tot 14 jaar die minder dan 50 kg wegen, de dosissen voor kinderen krijgen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

In een studie met eenmalige, orale toediening (200 mg) bij personen met een normale nierfunctie en lichte (creatinineklaring 41-60 ml/min) tot ernstige (creatinineklaring <20 ml/min) nierfunctiestoornis, was de farmacokinetiek van voriconazol niet significant beïnvloed door de nierfunctiestoornis. De binding van voriconazol aan plasma-eiwitten was vergelijkbaar bij personen met verschillende graden van nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

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

In een studie met meervoudige orale dosering was de AUC_T vergelijkbaar bij personen met matige levercirrose (Child-Pugh B) die een onderhoudsdosis van 100 mg tweemaal per dag kregen en personen met een normale leverfunctie die 200 mg tweemaal per dag kregen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh C) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering met voriconazol toonden aan dat de lever het doelorgaan is. Hepatotoxiciteit trad op in plasmablootstellingen die vergelijkbaar zijn met deze die verkregen worden in therapeutische dosissen bij de mens, zoals dit het geval is met andere antimycotica. Bij ratten, muizen en honden, induceerde voriconazol ook minimale adrenale veranderingen. Conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel brachten geen speciaal risico voor de mens aan het licht.

In reproductiestudies bleek voriconazol teratogeen te zijn bij ratten en embryotoxisch bij konijnen in systemische blootstellingen die gelijk zijn aan deze die verkregen worden bij de mens met therapeutische dosissen. In studies in verband met de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten bij lagere blootstellingen dan deze die bij de mens worden verkregen met therapeutische dosissen, verlengde voriconazol de draagtijd en de duur van de baring en het veroorzaakte dystocie met daaropvolgende maternale mortaliteit en een verminderde perinatale overleving van de jongen. De effecten op de baring zijn waarschijnlijk gemedieerd door species-specifieke mechanismen, die gepaard gaan met een reductie van de oestradiolspiegels, en zijn consistent met deze die waargenomen worden met andere azool antimycotica. De toediening van voriconazol induceerde geen stoornis van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten in blootstellingen die gelijk waren aan deze die verkregen worden bij de mens met therapeutische dosissen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Povidon K25
Gepregelatineerd maïszetmeel
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose 5 mPa·s

Glycerol 85 %

Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Alu-blisterverpakking in verpakkingen van 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 en 100.

PVC/Alu-blisterverpakking in verpakkingen van 2x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 98x1 en 100x1.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

50 mg (blisterverpakking): BE441646

200 mg (blisterverpakking): BE441673

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31/07/2013.

Datum van laatste verlenging: 09/09/2018.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: XX/2024.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: