

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voriconazol Sandoz 50 mg filmomhulde tabletten  
Voriconazol Sandoz 200 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg voriconazol.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 61,1 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg voriconazol.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 244,2 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

#### *50 mg filmomhulde tabletten:*

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten bedrukt met '50' aan één kant en plat aan de andere kant.

Lengte:  $7,1 \pm 0,3$  mm

Dikte:  $3,50 \text{ mm} \pm 0,30$  mm

#### *200 mg filmomhulde tabletten:*

Witte tot gebroken witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten bedrukt met '200' aan één kant en plat aan de andere kant.

Lengte:  $15,9 \pm 0,3$  mm

Dikte:  $6,20 \text{ mm} \pm 0,30$  mm

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Voriconazol is een triazolbreedspectrumantimycoticum en is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder voor:

- de behandeling van invasieve aspergillose
- de behandeling van candidemie bij niet-neutropenische patiënten

- de behandeling van fluconazolresistente, ernstige, invasieve *Candida*-infecties (met inbegrip van *C. krusei*)
- de behandeling van ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.

Voriconazol Sandoz moet vooral worden toegediend aan patiënten met een progressieve, mogelijk levensbedreigende infectie.

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 worden gevolgd en zo nodig gecorrigeerd voor het starten van en tijdens behandeling met voriconazol (zie rubriek 4.4).

Voriconazol Sandoz is te verkrijgen als filmomhulde tabletten van 50 mg en 200 mg. Voriconazol is ook verkrijgbaar als 200 mg poeder voor oplossing voor infusie of als 40 mg/ml poeder voor orale suspensie, echter niet onder deze handelsnaam.

### Behandeling

#### *Volwassenen*

De behandeling moet worden gestart met de gespecificeerde oplaaddosis van Voriconazol Sandoz intraveneus of per os om op dag 1 plasmaconcentraties te verkrijgen die dicht bij de concentraties in evenwichtstoestand liggen. Gezien de hoge orale biologische beschikbaarheid (96%, zie rubriek 5.2) kan worden overgeschakeld tussen intraveneuze en orale toediening indien klinisch geïndiceerd.

De volgende tabel geeft gedetailleerde informatie over de aanbevelingen voor de dosering:

	Intraveneus	Per os	
		Patiënten van 40 kg en meer*	Patiënten van minder dan 40 kg*
<b>Oplaaddosis (eerste 24 uur)</b>	6 mg/kg om de 12 uur	400 mg om de 12 uur	200 mg om de 12 uur
<b>Onderhoudsdosering (na de eerste 24 uur)</b>	4 mg/kg tweemaal per dag	200 mg tweemaal per dag	100 mg tweemaal per dag

\*Dit geldt ook voor patiënten van 15 jaar en ouder.

#### *Duur van de behandeling*

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn afhankelijk van de klinische en mycologische respons van de patiënt. Bij langdurige blootstelling aan voriconazol gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) moet de risico-batenverhouding zorgvuldig worden beoordeeld (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

*Aanpassing van de dosering (volwassenen)*

Als de respons van de patiënt op de behandeling ontoereikend is, mag de onderhoudsdosering worden verhoogd tot 300 mg tweemaal per dag voor orale toediening. Bij patiënten van minder dan 40 kg mag de orale dosering worden verhoogd tot 150 mg tweemaal per dag.

Als de patiënt de behandeling met een hogere dosering niet kan verdragen, moet de orale dosering stapsgewijze met 50 mg per keer worden verlaagd tot een onderhoudsdosering van 200 mg tweemaal per dag (of 100 mg tweemaal per dag bij patiënten van minder dan 40 kg).

Voor profylactisch gebruik, raadpleeg de tekst hieronder.

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

Voriconazol moet gedoseerd worden zoals bij kinderen, omdat de metabolisatie van voriconazol bij deze jongvolwassenen mogelijk meer lijkt op de metabolisatie bij kinderen dan op die bij volwassenen.

Het aanbevolen toedieningsschema is als volgt:

	<b>Intraveneus</b>	<b>Per os</b>
<b>Oplaaddosis (eerste 24 uur)</b>	9 mg/kg om de 12 uur	Niet aanbevolen
<b>Onderhoudsdosering (na de eerste 24 uur)</b>	8 mg/kg tweemaal per dag	9 mg/kg tweemaal per dag (een maximumdosering van 350 mg tweemaal per dag)

Nota: gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse bij 112 immunogecompromitteerde pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar en 26 immunogecompromitteerde adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 17 jaar.

Het wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een intraveneus schema.

Orale toediening mag alleen worden overwogen als er een significante klinische verbetering is. Een intraveneuze dosis van 8 mg/kg geeft een blootstelling aan voriconazol die ongeveer 2-maal hoger is dan een orale dosering van 9 mg/kg.

Die aanbevelingen voor orale dosering bij kinderen zijn gebaseerd op studies waarin voriconazol werd toegediend als poeder voor suspensie voor oraal gebruik. Bio-equivalentie tussen het poeder voor suspensie voor oraal gebruik en tabletten is niet onderzocht in een pediatrie populatie. Gezien de vermoedelijk beperkte gastro-intestinale transitietijd bij pediatrie patiënten zou de absorptie van tabletten anders kunnen zijn bij pediatrie dan bij volwassen patiënten. Daarom wordt aanbevolen de suspensie voor oraal gebruik te gebruiken bij kinderen in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar.

*Alle andere adolescenten (12 tot 14 jaar en  $\geq 50$  kg; 15 tot 17 jaar ongeacht lichaamsgewicht)*  
Voriconazol moet gedoseerd worden zoals bij volwassenen.

*Aanpassing van de dosering (kinderen [2 tot <12 jaar] en jongvolwassenen met een laag lichaamsgewicht [12 tot 14 jaar en <50 kg])*

Als de respons van de patiënt op de behandeling ontoereikend is, mag de dosering stapsgewijze met 1 mg/kg per keer (of met 50 mg per keer als aanvankelijk de maximale orale dosering van 350 mg werd gebruikt) worden verhoogd. Als de patiënt de behandeling niet

verdraagt, moet de dosering stapsgewijze met 1 mg/kg worden verlaagd (of met 50 mg per keer als aanvankelijk de maximale orale dosering van 350 mg werd gebruikt).

Gebruik bij pediatrische 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

Profylaxe moet gestart worden op de dag van transplantatie en mag tot 100 dagen lang toegediend worden.

De profylaxe moet zo kort mogelijk zijn afhankelijk van het risico op het ontwikkelen van een invasieve schimmelinfectie (IFI), dat bepaald wordt door neutropenie of immunosuppressie. Profylaxe mag alleen bij voortdurende immunosuppressie of een graft-versus-hostreactie (GVH-reactie) voortgezet worden tot 180 dagen na transplantatie (zie rubriek 5.1).

#### *Dosering*

Het aanbevolen toedieningsschema voor profylaxe is hetzelfde als voor behandeling in de verschillende leeftijdsgroepen.

Zie de bovenstaande behandeltableten.

#### *Duur van de profylaxe*

De veiligheid en werkzaamheid van voriconazol bij gebruik langer dan 180 dagen zijn niet voldoende onderzocht in klinische onderzoeken.

Het profylactische gebruik van voriconazol gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) vereist een zorgvuldige beoordeling van de risico-batenverhouding (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### De volgende instructies hebben zowel op Behandeling als op Profylaxe betrekking

##### *Aanpassing van de dosering*

Bij profylactisch gebruik zijn aanpassingen van de dosering niet aanbevolen in het geval van een ontoereikende werkzaamheid of het optreden van behandelingsgerelateerde bijwerkingen. In het geval van behandelingsgerelateerde bijwerkingen moet stopzetting van de behandeling met voriconazol en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen worden overwogen, zie rubrieken 4.4 en 4.8.

##### *Aanpassing van de dosering in geval van gelijktijdige toediening*

Fenytoïne mag samen met voriconazol worden toegediend als de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd van 200 mg tot een orale dosis van 400 mg tweemaal per dag (of van 100 mg tot een orale dosis van 200 mg tweemaal per dag bij patiënten van minder dan 40 kg), zie rubrieken 4.4 en 4.5.

De combinatie van voriconazole met rifabutine moet indien mogelijk vermeden worden.

Als de combinatie echter strikt noodzakelijk is, kan de onderhoudsdosering van voriconazol worden verhoogd van 200 mg tot een orale dosis van 350 mg tweemaal per dag (of van 100 mg tot een orale dosis van 200 mg tweemaal per dag bij patiënten van minder dan 40 kg), zie rubrieken 4.4 en 4.5.

Efavirenz mag samen met voriconazol worden toegediend als de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd tot 400 mg per 12 uur en als de dosering van efavirenz wordt verlaagd met 50%, d.w.z. tot 300 mg eenmaal per dag. Als de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de initiële dosering van efavirenz worden hervat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### *Ouderen*

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

### *Nierinsufficiëntie*

De farmacokinetiek van oraal toegediende voriconazol wordt niet beïnvloed door nierinsufficiëntie. Daarom is een aanpassing van de orale dosering niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Voriconazol wordt gehemodialyseerd met een klaring van 121 ml/min. De hoeveelheid voriconazol die tijdens een hemodialysesessie van 4 uur wordt verwijderd, is niet voldoende om een aanpassing van de dosering te rechtvaardigen.

### *Leverinsufficiëntie*

Het wordt aanbevolen om de standaard oplaaddosis te geven en de onderhoudsdosering te halveren bij patiënten met een lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) die voriconazol krijgen (zie rubriek 5.2).

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

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van voriconazol bij patiënten met abnormale leverfunctietests (aspartaataminotransferase [ASAT], alanineaminotransferase [ALAT], alkalische fosfatase [AF] of totaal bilirubine >5 keer de normale bovengrens).

Voriconazol is geassocieerd met verhoogde waarden in de leverfunctietests en klinische tekenen van leverbeschadiging, zoals geelzucht, en mag bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie alleen worden gebruikt als het voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moeten nauw opgevolgd worden wat betreft toxiciteit van de medicatie (zie ook rubriek 4.8).

### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Voriconazol Sandoz filmomhulde tabletten moeten minstens één uur voor of één uur na een maaltijd worden ingenomen.

## **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 aangezien verhoogde plasmaconcentraties van die geneesmiddelen kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en in zeldzame gevallen tot torsades de pointes (zie rubriek 4.5).

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

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

Gelijktijdige toediening met ritonavir in hoge dosering (400 mg en meer tweemaal per dag) omdat ritonavir in die dosering de plasmaconcentraties van voriconazol bij gezonde proefpersonen significant verlaagt (zie rubriek 4.5, voor lagere doseringen zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met moederkoornalkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine), die CYP3A4-substraten zijn, omdat verhoogde plasmaconcentraties van die 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 ontweningsverschijnselen kunnen versnellen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van voriconazol met tolvaptan, aangezien sterke CYP3A4-remmers zoals voriconazol de plasmaconcentraties van tolvaptan significant verhogen (zie rubriek 4.5).

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

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Overgevoeligheid

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Voriconazol Sandoz bij patiënten die overgevoelig zijn voor andere azolderivaten (zie ook rubriek 4.8).

##### Cardiovasculair

Voriconazol is in verband gebracht met een verlenging van het QTc-interval. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van torsades de pointes bij patiënten die voriconazol kregen en risicofactoren vertoonden zoals een voorgeschiedenis van cardiotoxische chemotherapie, cardiomyopathie, hypokaliëmie en concomiterende geneesmiddelen die daar mogelijk toe hebben bijgedragen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van voriconazol aan patiënten met mogelijk proarritmische aandoeningen zoals

- aangeboren of verworven QTc-verlenging
- cardiomyopathie, vooral in geval van hartfalen
- sinusbradycardie
- bestaande symptomatische ritmestoornissen
- concomiterend geneesmiddel waarvan bekend is dat het het QTc-interval verlengt. Elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten worden gecontroleerd en zo nodig gecorrigeerd voor het starten en tijdens behandeling met voriconazol (zie rubriek 4.2). In een studie bij gezonde vrijwilligers werd het effect van eenmalige doses van voriconazol tot 4-maal de gebruikelijke dagdosering op het QTc-interval onderzocht. Geen enkele proefpersoon vertoonde een interval dat breder was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec (zie rubriek 5.1).

### Levertoxiciteit

In klinische studies zijn er soms gevallen opgetreden van ernstige leverreacties tijdens behandeling met voriconazol (zoals klinische hepatitis, cholestase en fulminant leverfalen met inbegrip van fatale gevallen). Gevallen van leverreacties zijn vooral opgetreden bij patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen (overwegend maligne bloedziekte). Voorbijgaande leverreacties waaronder hepatitis en geelzucht zijn opgetreden bij patiënten zonder andere aantoonbare risicofactoren. De leverdisfunctie was gewoonlijk reversibel bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

### Monitoring van de leverfunctie

Patiënten die behandeld worden met Voriconazol Sandoz moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op levertoxiciteit. Het klinische management moet een laboratoriumevaluatie van de leverfunctie (in het bijzonder ASAT en ALAT) omvatten aan het begin van de behandeling met Voriconazol Sandoz en ten minste wekelijks gedurende de eerste maand van de behandeling. De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn. Als de behandeling echter wordt voortgezet op basis van de beoordeling van de risico-batenverhouding (zie rubriek 4.2), dan kan de controlefrequentie verminderd worden tot maandelijks als er geen veranderingen zijn in de leverfunctietests.

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

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

### Ernstige dermatologische bijwerkingen

- Fototoxiciteit  
Voriconazole werd voorts ook in verband gebracht met fototoxiciteit, waaronder reacties zoals ephelis, lentigo, actinische keratose en pseudoporfyrie. Het is raadzaam dat alle patiënten, ook kinderen, blootstelling aan direct zonlicht vermijden tijdens behandeling met voriconazole en maatregelen nemen zoals beschermende kleding en een zonnecrème met een hoge beschermingsfactor (SPF).
- Spinocellulair carcinoom van de huid (SCC)  
Een spinocellulair carcinoom van de huid (SCC) (waaronder cutane SCC *in situ* of ziekte van Bowen) is gerapporteerd bij patiënten, van wie sommige eerder fototoxische reacties hebben gemeld. Als er fototoxische reacties optreden, moet een

multidisciplinair advies worden gevraagd, het stopzetten van voriconazol en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen moet worden overwogen en de patiënt moet worden doorverwezen naar een dermatoloog. Als voriconazol echter niet wordt stopgezet, moet dermatologische beoordeling systematisch en op regelmatige basis plaatsvinden, om vroege detectie en behandeling van premaligne laesies mogelijk te maken. Voriconazol moet gestopt worden als er premaligne huidlaesies of spinocellulair carcinoom worden vastgesteld (zie de rubriek Langetermijnbehandeling hieronder).

- Ernstige bijwerkingen met betrekking tot de huid  
Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) omvatten stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van voriconazol. Als een patiënt een huiduitslag ontwikkelt, moet hij nauwgezet worden gevolgd en moet voriconazole worden stopgezet als de letsels toenemen.

#### Bijwerkingen voor 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 langdurig worden behandeld met voriconazol en corticosteroiden (inclusief geïnhaleerde corticosteroiden zoals budesonide en intranasale corticosteroiden), moeten zeer goed worden bewaakt voor bijnierschorsinsufficiëntie zowel tijdens de behandeling als na stopzetting van voriconazol (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

Bij langdurige blootstelling (behandeling of profylaxe) gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) is een zorgvuldige beoordeling van de risico-batenverhouding vereist, en daarom moeten de artsen nagaan of het niet nodig is om de blootstelling aan voriconazole te beperken (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Spinocellulair carcinoom van de huid (SCC) (waaronder cutane SCC *in situ* of ziekte van Bowen) werd vastgesteld in verband met langetermijnbehandeling met voriconazol.

Niet-infectieuze periostitis met verhoogde spiegels van fluor en alkalische fosfatase is gerapporteerd bij patiënten met een transplantaat. Als een patiënt skeletpijn en radiologische tekenen ontwikkelt die compatibel zijn met periostitis, moet na multidisciplinair advies worden overwogen om Voriconazol Sandoz stop te zetten.



### Visuele bijwerkingen

Er zijn gevallen gerapporteerd van langdurige visuele bijwerkingen zoals wazig zicht, neuritis optica en papiloedeem (zie rubriek 4.8).

### Renale bijwerkingen

Acuut nierfalen is waargenomen bij zeer zieke patiënten die werden behandeld met Voriconazol Sandoz. Patiënten die worden behandeld met voriconazol, krijgen waarschijnlijk ook nog andere nefrotische geneesmiddelen en vertonen nog andere aandoeningen die kunnen resulteren in een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.8).

### Monitoring van de nierfunctie

Patiënten moeten worden gevolgd op de ontwikkeling van een abnormale nierfunctie met onder meer een laboratoriumevaluatie, vooral van het serumcreatinine.

### Monitoring van de pancreasfunctie

Patiënten en vooral kinderen met risicofactoren voor acute pancreatitis (bijv. recente chemotherapie, transplantatie van hematopoëtische stamcellen [HSCT]) moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens behandeling met Voriconazol Sandoz. In die klinische situatie kan monitoring van de serumamylasen of -lipasen worden overwogen.

### Pediatrie patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij pediatrie proefpersonen jonger dan twee jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Voriconazol is geïndiceerd bij pediatrie patiënten van twee jaar of ouder. Er werd een hogere frequentie van verhoogde leverenzymen waargenomen bij pediatrie patiënten (zie rubriek 4.8). De leverfunctie moet worden gevolgd bij kinderen en volwassenen. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrie patiënten van 2 tot < 12 jaar met malabsorptie en een zeer laag lichaamsgewicht voor de leeftijd. In dat geval wordt intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

- Ernstige dermatologische bijwerkingen (inclusief SCC)  
De frequentie van fototoxische reacties is hoger bij pediatrie patiënten. Omdat een ontwikkeling naar SCC is gemeld, zijn voor deze groep patiënten stringente maatregelen voor bescherming tegen licht gerechtvaardigd. Bij kinderen die letsels door veroudering door licht krijgen, zoals lentigines of ephelides, wordt het vermijden van de zon en dermatologische controle aanbevolen zelfs nadat de behandeling is gestopt.

### Profylaxe

Als er behandelingsgerelateerde bijwerkingen optreden (hepatotoxiciteit, ernstige huidreacties waaronder fototoxiciteit en SCC, ernstige of aanhoudende visusstoornissen en periostitis), moet stopzetting van voriconazol en het gebruik van alteratieve antischimmelmiddelen overwogen worden.

### Fenytoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor)

Zorgvuldige monitoring van de fenytoïnespiegels wordt aanbevolen als fenytoïne samen met voriconazol wordt toegediend. Concomiterend gebruik van voriconazol en fenytoïne moet worden vermeden tenzij de voordelen opwegen tegen het risico (zie rubriek 4.5).

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

Als voriconazol samen met efavirenz wordt toegediend, moet de dosering van voriconazol worden verhoogd tot 400 mg om de 12 uur en moet de dosering van efavirenz worden verlaagd 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 (Krachtige CYP450-inductor)

Zorgvuldige controle van het aantal bloedcellen en de bijwerkingen van rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen als rifabutine samen met voriconazol wordt toegediend. Concomiterend gebruik van voriconazol en rifabutine moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir in lage dosering (100 mg tweemaal per dag) moet worden vermeden tenzij een evaluatie van de risico-batenverhouding voor de patiënt het gebruik van voriconazol wettigt (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol en everolimus wordt niet aanbevolen omdat voriconazol allicht de concentraties van everolimus significant zal verhogen. Er zijn onvoldoende gegevens om aanbevelingen voor de dosering te formuleren in die situatie (zie rubriek 4.5).

#### Methadon (CYP3A4-substraat)

Frequente monitoring op bijwerkingen en toxiciteit van methadon waaronder QTc-verlenging wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met voriconazol omdat de methadonspiegels stijgen na gelijktijdige toediening van voriconazol. Een verlaging van de dosering van methadon kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

#### Kortwerkende opiaten (CYP3A4-substraat)

Een verlaging van de dosering van alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die structureel gelijk zijn op alfentanil en die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. sufentanil), moet worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol (zie rubriek 4.5). Aangezien de halfwaardetijd van alfentanil verviervoudigt bij gelijktijdige toediening met voriconazol en aangezien in een onafhankelijke gepubliceerde studie werd aangetoond dat concomiterend gebruik van voriconazol met fentanyl resulteert in een stijging van de gemiddelde AUC<sub>0-∞</sub> van fentanyl, kan een frequente monitoring op bijwerkingen van opiaten nodig zijn (met inbegrip van een langere periode van respiratoire monitoring).

#### Langwerkende opiaten (CYP3A4-substraat)

Een verlaging van de dosering van oxycodon en andere langwerkende opiaten die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. hydrocodon), moet worden overwogen bij gelijktijdige toediening van voriconazol. Frequentie monitoring op bijwerkingen van opiaten kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol per os en fluconazol per os resulteerde in een significante stijging van de  $C_{max}$  en de  $AUC_{\tau}$  van voriconazol bij gezonde proefpersonen. De lagere dosering en/of frequentie van toediening van voriconazol en fluconazol waarmee dat effect niet zou optreden, zijn niet vastgesteld. Monitoring op bijwerkingen van voriconazol wordt aanbevolen als voriconazol sequentieel na fluconazol wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

#### Voriconazol Sandoz bevat lactose en natrium

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

Dit geneesmiddel 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 en inductoren van die iso-enzymen kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen. Voriconazol kan ook de plasmaconcentraties verhogen van substanties die door die CYP450-iso-enzymen worden gemetaboliseerd, in het bijzonder voor stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, aangezien voriconazol een sterke CYP3A4-remmer is, hoewel de verhoging van de AUC substraatafhankelijk is (zie de onderstaande tabel).

Tenzij anders gespecificeerd, zijn medicamenteuze-interactiestudies uitgevoerd bij gezonde volwassen mannen met herhaalde toediening van voriconazol 200 mg tweemaal per dag (2x/d) tot evenwichtstoestand. Die resultaten zijn relevant voor andere populaties en wegen van toediening.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van voriconazol bij patiënten met concomiterende medicatie waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengt. Als er ook een kans bestaat dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van substanties die door CYP3A4-iso-enzymen worden gemetaboliseerd (bepaalde antihistaminica, kinidine, cisapride, pimozone en ivabradine), is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd (zie verder en rubriek 4.3).

#### Interactietabel

Interacties tussen voriconazol en andere geneesmiddelen worden opgesomd in de onderstaande tabel (eenmaal per dag = 1x/d, tweemaal per dag = 2x/d, driemaal per dag = 3x/d en niet aangegeven = "ND"). De richting van de pijl voor elke farmacokinetische parameter is gebaseerd op het 90% betrouwbaarheidsinterval van de geometrische gemiddelde verhouding tussen binnen ( $\leftrightarrow$ ), beneden ( $\downarrow$ ) of boven ( $\uparrow$ ) de spreiding van 80-125%. Het sterretje (\*) wijst op een tweewegsinteractie.  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  en  $AUC_{0-\infty}$  geven de

oppervlakte onder de curve weer tijdens een toedieningsinterval, respectievelijk van tijd zero tot de tijd met een detecteerbare meting en van tijd zero tot oneindigheid.

De interacties in de tabel worden in de volgende volgorde weergegeven: gecontra-indiceerd, combinaties waarvan de dosering moet worden aangepast en waarbij een zorgvuldige klinische en/of biologische monitoring vereist is, en tot slot combinaties die geen significante farmacokinetische interacties aangaan, maar die van klinisch belang zijn in dat therapeutische veld.

<b>Geneesmiddel</b> [ <i>Mechanisme van interactie</i> ]	<b>Interactie</b> <b>Geometrische gemiddelde veranderingen (%)</b>	<b>Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening</b>
Astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, terfenadine en ivabradine [ <i>CYP3A4-substraten</i> ]	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van die geneesmiddelen leiden tot een QTc-verlenging en in zeldzame gevallen tot optreden van torsades de pointes.	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (bijv. fenobarbital, mefobarbital) [ <i>krachtige CYP450-inductoren</i> ]	Hoewel niet onderzocht, zullen carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentraties van voriconazol waarschijnlijk significant verlagen.	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Efavirenz (een non-nucleoside reversetranscriptaseremmer) [ <i>CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat</i> ]		
Efavirenz 400 mg, gelijktijdige toediening met voriconazol 200 mg 2x/d*	Efavirenz $C_{max}$ ↑ 38% Efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 44% Voriconazol $C_{max}$ ↓ 61% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 77%	Gebruik van standaarddoseringen van voriconazol met doseringen van efavirenz van 400 mg 1x/d of hoger is <b>gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3).
	In vergelijking met efavirenz 600 mg 1x/d, efavirenz $C_{max}$ ↔ efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 17%	
Efavirenz 300 mg 1x/d, gelijktijdige toediening met voriconazol 400 mg 2x/d*	In vergelijking met voriconazol 200 mg 2x/d, voriconazol $C_{max}$ ↑ 23% voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 7%	Voriconazol mag tegelijk met efavirenz worden toediening als de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd tot 400 mg 2x/d en als de dosering van efavirenz wordt verlaagd tot 300 mg 1x/d. Als de behandeling met voriconazol wordt gestaakt, moet weer de initiële dosering van efavirenz worden gegeven (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Moederkoornalkaloïden (bijv. ergotamine en dihydro-ergotamine) [ <i>CYP3A4-substraten</i> ]	Hoewel niet onderzocht, zal voriconazol waarschijnlijk de plasmaconcentraties van moederkoornalkaloïden verhogen en leiden tot ergotisme.	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Lurasidon [ <i>CYP3A4-substraat</i> ]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)

Geneesmiddel [ <i>Mechanisme van interactie</i> ]	Interactie Geometrische gemiddelde veranderingen (%)	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
	tot significante stijging van de plasmaconcentraties van lurasidon.	
Naloxegol [ <i>CYP3A4-substraat</i> ]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van naloxegol	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Rifabutine [ <i>krachtige CYP450-inductor</i> ]  300 mg 1x/d  300 mg 1x/d (toegediend tegelijk met voriconazol 350 mg 2x/d)*  300 mg 1x/d (toegediend tegelijk met voriconazol 400 mg 2x/d)*	Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 69% Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 78%  In vergelijking met voriconazol 200 mg 2x/d, voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 4% voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 32%  Rifabutine C <sub>max</sub> ↑ 195% Rifabutine AUC <sub>τ</sub> ↑ 331% In vergelijking met voriconazol 200 mg 2x/d, voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 104% voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 87%	Concomiterend gebruik van voriconazol en rifabutine moet worden vermeden tenzij de voordelen opwegen tegen het risico. De onderhoudsdosering van voriconazol kan worden verhoogd tot 5 mg/kg intraveneus 2x/d of van 200 mg tot 350 mg per os 2x/d (100 mg tot 200 mg per os 2x/d bij patiënten van minder dan 40 kg) (zie rubriek 4.2). Zorgvuldige monitoring van het aantal bloedcellen en bijwerkingen van rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen als rifabutine tegelijk met voriconazol wordt toegediend.
Rifampicine (600 mg 1x/d) [ <i>krachtige CYP450-inductor</i> ]	Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 93% Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 96%	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Ritonavir (proteaseremmer) [ <i>krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat</i> ]  Hoge dosering (400 mg 2x/d)  Lage dosering (100 mg 2x/d)*	Ritonavir C <sub>max</sub> en AUC <sub>τ</sub> ↔ Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 66% Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 82%  Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 25% Ritonavir AUC <sub>τ</sub> ↓ 13% Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 24% Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 39%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doseringen van ritonavir (400 mg en hoger 2x/d) is <b>gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3).  Gelijktijdige toediening van voriconazol en lage doseringen van ritonavir (100 mg 2x/d) moet worden vermeden tenzij een evaluatie van de risico-batenverhouding bij de patiënt het gebruik van voriconazol wettigt.
Sint-janskruid [ <i>CYP450-inductor; P-gp-inductor</i> ] 300 mg 3x/d (toegediend tegelijk met voriconazol 400 mg eenmalige dosis)	In een onafhankelijke, gepubliceerde studie, voriconazol AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59%	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Tolvaptan [ <i>CYP3A-substraat</i> ]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van tolvaptan.	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Venetoclax [ <i>CYP3A-substraat</i> ]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van	Gelijktijdige toediening van voriconazol is bij het instellen en tijdens de dosistitratiefase van

Geneesmiddel [ <i>Mechanisme van interactie</i> ]	Interactie Geometrische gemiddelde veranderingen (%)	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
	venetoclax significant laat stijgen.	venetoclax <b>gecontra-indiceerd</b> (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 1x/d) [ <i>CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer</i> ]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 57% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Fluconazol $C_{max}$ ND Fluconazol $AUC_{\tau}$ ND	De lagere dosering en/of frequentie van toediening van voriconazol en fluconazol waarmee dat effect niet zou optreden, zijn niet vastgesteld. Monitoring op bijwerkingen van voriconazol wordt aanbevolen als voriconazol sequentieel na fluconazol wordt gebruikt.
Fenytoïne [ <i>CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor</i> ]  300 mg 1x/d  300 mg 1x/d (toegediend tegelijk met voriconazol 400 mg 2x/d)*	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 49% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 69%  Fenytoïne $C_{max}$ ↑ 67% Fenytoïne $AUC_{\tau}$ ↑ 81% In vergelijking met voriconazol 200 mg 2x/d, voriconazol $C_{max}$ ↑ 34% voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 39%	Concomiterend gebruik van voriconazol en fenytoïne moet worden vermeden tenzij de voordelen opwegen tegen het risico. Zorgvuldige monitoring van de plasmaspiegels van fenytoïne wordt aanbevolen.  Fenytoïne mag tegelijk met voriconazol worden toegediend als de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd tot 5 mg/kg i.v. 2x/d of van 200 mg tot 400 mg per os 2x/d (100 mg tot 200 mg per os 2x/d bij patiënten van minder dan 40 kg) (zie rubriek 4.2).
Letermovir [ <i>CYP2C9- en CYP2C19-inductor</i> ]	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 39% Voriconazol $AUC_{0-12}$ ↓ 44% Voriconazol $C_{12}$ ↓ 51%	Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met letermovir niet kan worden vermeden, moet men het verlies van doeltreffendheid van voriconazol bewaken.
Glasdegib [ <i>CYP3A4-substraat</i> ]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van glasdegib en verhoogd risico van QTc-verlenging	Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een frequente controle van het ECG aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Tyrosinekinaseremmers (bijv. axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [ <i>CYP3A4-substraten</i> ]	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 aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Anticoagulantia  Warfarine (30 mg eenmalige dosis, toegediend tegelijk met 300 mg voriconazol 2x/d) [ <i>CYP2C9-substraat</i> ]	De maximale stijging van de protrombinetijd was ongeveer een verdubbeling.	Een nauwgezette monitoring van de protrombinetijd en andere geschikte antistollingstests wordt aanbevolen en de dosering van de

Geneesmiddel [ <i>Mechanisme van interactie</i> ]	Interactie Geometrische gemiddelde veranderingen (%)	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
Andere orale coumarines (bijv. fenprocoumon, acenocoumarol) [ <i>CYP2C9- en CYP3A4-substraten</i> ]	Hoewel niet onderzocht, zou voriconazol de plasmaconcentraties van coumarines kunnen verhogen, waardoor de protrombinetijd kan stijgen.	anticoagulantia moet dienovereenkomstig worden aangepast.
Ivacaftor [ <i>CYP3A4-substraat</i> ]	Hoewel niet bestudeerd, verhoogt voriconazol wellicht de plasmaconcentraties van ivacaftor met risico voor toename van bijwerkingen.	Dosisverlaging van ivacaftor is aanbevolen.
Benzodiazepinen [ <i>CYP3A4-substraten</i> ] Midazolam (0,05 mg/kg IV enkelvoudige dosis)  Midazolam (7,5 mg orale enkelvoudige dosis)  Andere benzodiazepinen (bijv. triazolam, alprazolam)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7-voudig  In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3,8-voudig Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 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 verlaging van de dosering van benzodiazepines moet worden overwogen.
Immunosuppressiva [ <i>CYP3A4-substraten</i> ]  Sirolimus (2 mg eenmalige dosis)  Everolimus [ <i>ook P-gp-substraat</i> ]  Ciclosporine (bij stabiele patiënten met een niertransplantaat die een chronische behandeling met ciclosporine krijgen)	In een onafhankelijke, gepubliceerde studie, Sirolimus C <sub>max</sub> ↑ factor 6,6 Sirolimus AUC <sub>0-∞</sub> ↑ factor 11  Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van everolimus.  Ciclosporine C <sub>max</sub> ↑ 13% Ciclosporine AUC <sub>τ</sub> ↑ 70%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is <b>gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3).  Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentraties significant zullen stijgen (zie rubriek 4.4).  Bij het starten van voriconazol bij patiënten die al ciclosporine krijgen, wordt aanbevolen om de dosering van ciclosporine te halveren en de ciclosporinespiegel zorgvuldig te volgen. Hogere ciclosporinespiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Als voriconazol wordt stopgezet, moeten de ciclosporinespiegels zorgvuldig worden gevolgd en moet de</u>

Geneesmiddel [ <i>Mechanisme van interactie</i> ]	Interactie Geometrische gemiddelde veranderingen (%)	Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening
Tacrolimus (0,1 mg/kg eenmalige dosis)	Tacrolimus $C_{max}$ ↑ 117% Tacrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 221%	<u>dosering zo nodig worden verhoogd.</u>  Bij het starten van voriconazol bij patiënten die al tacrolimus krijgen, wordt aanbevolen om de dosering van tacrolimus te verlagen tot een derde van de oorspronkelijke dosering en de tacrolimusspiegel zorgvuldig te volgen. Verhoogde tacrolimusspiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Als voriconazol wordt stopgezet, moeten de tacrolimusspiegels zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosering zo nodig worden verhoogd.</u>
Langwerkende opiaten [ <i>CYP3A4-substraten</i> ]  Oxycodon (10 mg eenmalige dosis)	In een onafhankelijke, gepubliceerde studie, oxycodon $C_{max}$ ↑ factor 1,7 oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ factor 3,6	Een verlaging van de dosering van oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. hydrocodon), moet worden overwogen. Frequentie monitoring op bijwerkingen van opiaten kan noodzakelijk zijn.
Methadon (32-100 mg 1x/d) [ <i>CYP3A4-substraat</i> ]	R-methadon (actief) $C_{max}$ ↑ 31% R- methadon (actief) $AUC_{0-\infty}$ ↑ 47% S- methadon $C_{max}$ ↑ 65% S- methadon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 103%	Frequentie monitoring op bijwerkingen en toxiciteit van methadon waaronder een QTc-verlenging wordt aanbevolen. Een verlaging van de dosering van methadon kan noodzakelijk zijn.
Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) [ <i>CYP2C9-substraten</i> ]  Ibuprofen (400 mg eenmalige dosis)  Diclofenac (50 mg eenmalige dosis)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diclofenac $C_{max}$ ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Frequentie monitoring op bijwerkingen en toxiciteit van NSAID's wordt aanbevolen. Een verlaging van de dosering van NSAID's kan noodzakelijk zijn.
Omeprazol (40 mg 1x/d)* [ <i>CYP2C19-remmer; CYP2C19 en CYP3A4-substraat</i> ]	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazol $AUC_{0-\infty}$ ↑ 280% Voriconazol $C_{max}$ ↑ 15% Voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↑ 41%  Andere protonpompremmers die CYP2C19-substraten zijn, kunnen ook door voriconazol worden geremd, wat kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van die geneesmiddelen.	Een aanpassing van de dosering van voriconazol wordt niet aanbevolen.  Bij het starten van voriconazol bij patiënten die al omeprazol in een dosering van 40 mg of meer krijgen, wordt aanbevolen om de dosering van omeprazol te halveren.
Orale anticonceptiva* [ <i>CYP3A4-substraat; CYP2C19-remmer</i> ]  Noretisteron/ethinyloestradiol	Ethinyloestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Ethinyloestradiol $AUC_{0-\infty}$ ↑ 61% Noretisteron $C_{max}$ ↑ 15% Noretisteron $AUC_{0-\infty}$ ↑ 53% Voriconazol $C_{max}$ ↑ 14%	Monitoring op bijwerkingen van orale anticonceptiva en van voriconazol wordt aanbevolen.



<b>Geneesmiddel</b> [ <i>Mechanisme van interactie</i> ]	<b>Interactie</b> <b>Geometrische gemiddelde veranderingen (%)</b>	<b>Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening</b>
(1 mg/0,035 mg 1x/d)	Voriconazol AUC $\tau$ $\uparrow$ 46%	
Kortwerkende opiaten [ <i>CYP3A4-substraten</i> ]  Alfentanil (20 $\mu$ g/kg eenmalige dosis samen met naloxon)  Fentanyl (5 $\mu$ g/kg eenmalige dosis)	In een onafhankelijke, gepubliceerde studie, alfentanil AUC $_{0-\infty}$ $\uparrow$ factor 6  In een onafhankelijke, gepubliceerde studie, fentanyl AUC $_{0-\infty}$ $\uparrow$ factor 1,34	Een verlaging van de dosering van alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die qua structuur gelijken op alfentanil en die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. sufentanil), moet worden overwogen. Uitgebreide en frequente monitoring op ademhalingsdepressie en andere bijwerkingen van opiaten wordt aanbevolen.
Statines (bijv. lovastatin) [ <i>CYP3A4-substraten</i> ]	Hoewel niet klinisch onderzocht, zal voriconazol waarschijnlijk de plasmaconcentraties verhogen van statines die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, wat zou kunnen leiden tot rabdomyolyse.	Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met statinen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 niet kan worden vermeden, dient verlaging van de dosis statinen overwogen te worden.
Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide, glyburide) [ <i>CYP2C9-substraten</i> ]	Hoewel niet klinisch onderzocht, zal voriconazol waarschijnlijk de plasmaconcentraties van sulfonylureumderivaten verhogen, wat hypoglykemie kan veroorzaken.	Zorgvuldige monitoring van de glykemie wordt aanbevolen. Een verlaging van de dosering van sulfonylureumderivaten moet worden overwogen.
Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) [ <i>CYP3A4-substraten</i> ]	Hoewel niet klinisch onderzocht, zal voriconazol waarschijnlijk de plasmaconcentraties van vinca-alkaloïden verhogen, wat neurotoxiciteit kan veroorzaken.	Een verlaging van de dosering van vinca-alkaloïden moet worden overwogen.
Andere hiv-proteaseremmers (bijv. saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* [ <i>CYP3A4-substraten en -remmers</i> ]	Niet klinisch onderzocht. In <i>in-vitro</i> studies werd aangetoond dat voriconazol het metabolisme van hiv-proteaseremmers kan remmen en ook zou het metabolisme van voriconazol kunnen worden geremd door hiv-proteaseremmers.	Zorgvuldige monitoring op optreden van medicamenteuze toxiciteit en/of gebrek aan werkzaamheid. Een aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.
Andere non-nucleoside reversetranscriptaseremmers (NNRTI's) (bijv. delavirdine, nevirapine)* [ <i>CYP3A4-substraten, -remmers of CYP450-inductoren</i> ]	Niet klinisch onderzocht. In <i>in-vitro</i> studies werd aangetoond dat het metabolisme van voriconazol door NNRTI's kan worden geremd en dat voriconazol het metabolisme van NNRTI's zou kunnen remmen. De bevindingen van het effect van efavirenz op voriconazol wijzen erop dat het metabolisme van voriconazol zou kunnen worden geïnduceerd door een NNRTI.	Zorgvuldige monitoring op optreden van medicamenteuze toxiciteit en/of gebrek aan werkzaamheid. Een aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.
Tretinoïne [ <i>CYP3A4-substraat</i> ]	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 2x/d) [ <i>specifieke CYP450-remmer en verhoogt de pH in de maag</i> ]	Voriconazol C $_{max}$ $\uparrow$ 18% Voriconazol AUC $\tau$ $\uparrow$ 23%	Geen aanpassing van de dosering

<b>Geneesmiddel</b> <i>[Mechanisme van interactie]</i>	<b>Interactie</b> <b>Geometrische gemiddelde veranderingen (%)</b>	<b>Aanbeveling betreffende gelijktijdige toediening</b>
Digoxine (0,25 mg 1x/d) <i>[P-gp-substraat]</i>	Digoxine $C_{max}$ ↔ Digoxine $AUC_{\tau}$ ↔	Geen aanpassing van de dosering
Indinavir (800 mg 3x/d) <i>[CYP3A4-remmer en -substraat]</i>	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↔ Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↔	Geen aanpassing van de dosering
Macrolideantibiotica  Erytromycine (1 g 2x/d) <i>[CYP3A4-remmer]</i>  Azitromycine (500 mg 1x/d)	Voriconazol $C_{max}$ en $AUC_{\tau}$ ↔  Voriconazol $C_{max}$ en $AUC_{\tau}$ ↔  Het effect van voriconazol op erytromycine of azitromycine is niet bekend.	Geen aanpassing van de dosering
Mycofenolzuur (1 g eenmalige dosis) <i>[substraat voor UDP-glucuronyltransferase]</i>	Mycofenolzuur $C_{max}$ ↔ Mycofenolzuur $AUC_t$ ↔	Geen aanpassing van de dosering
Corticosteroiden  Prednisolon (60 mg eenmalige dosis) <i>[CYP3A4-substraat]</i>	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Geen aanpassing van de dosering  Patiënten die langdurig worden behandeld met voriconazol en corticosteroiden (inclusief geïnhaleerde corticosteroiden zoals budesonide en intranasale corticosteroiden), moeten zeer goed worden bewaakt op bijnierschorsinsufficiëntie zowel tijdens de behandeling als na stopzetting van voriconazol (zie rubriek 4.4).
Ranitidine (150 mg 2x/d) <i>[verhoogt de pH in de maag]</i>	Voriconazol $C_{max}$ en $AUC_{\tau}$ ↔	Geen aanpassing van de dosering
Flucloxacilline <i>[CYP450-inductor]</i>	Er zijn gevallen gemeld van significante dalingen in de plasmaconcentraties van voriconazol.	Als de gelijktijdige toediening van voriconazol en flucloxacilline niet kan worden vermeden, moet de patiënt worden gecontroleerd op eventueel verlies van de werkzaamheid van voriconazol (bijv. middels therapeutisch drug monitoring, TDM). De dosis voriconazol moet mogelijk worden verhoogd.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens beschikbaar over het gebruik van Voriconazol Sandoz bij zwangere vrouwen.

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

Voriconazol Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij de gunstige effecten voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

#### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten altijd effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

#### Borstvoeding

De excretie van voriconazol in moedermelk werd niet onderzocht. Borstvoeding moet worden stopgezet bij het starten van een behandeling met Voriconazol Sandoz.

#### Vruchtbaarheid

In een dieronderzoek werden geen stoornissen van de vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Voriconazol Sandoz heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het kan tijdelijke en reversibele veranderingen van het zien veroorzaken zoals wazig zicht, verstoorde/verhoogde visuele perceptie en/of fotofobie. Patiënten moeten mogelijk gevaarlijke taken zoals rijden of machines bedienen vermijden als ze die symptomen vertonen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij volwassenen is gebaseerd op een geïntegreerde veiligheidsgegevensbank van meer dan 2.000 proefpersonen (waaronder 1.603 volwassen patiënten in therapeutische studies en nog eens 270 volwassenen in profylactische studies). Het betreft een heterogene populatie van patiënten met een hematologische kanker, hiv-geïnfecteerde patiënten met candidiase van de slokdarm en refractaire fungusinfecties, niet-neutropenische patiënten met candidemie of aspergillose en gezonde vrijwilligers.

De frequentste bijwerkingen waren gezichtsstoornis, pyrexie, huiduitslag, braken, nausea, diarree, hoofdpijn, perifeer oedeem, afwijkende leverfunctietest, ademnood en buikpijn.

De ernst van de bijwerkingen was doorgaans licht tot matig. Er werden geen klinisch significante verschillen gezien bij analyse van de gegevens over de veiligheid volgens de leeftijd, het ras of het geslacht.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden alle mogelijke bijwerkingen en hun frequentie categorieën bij 1.873 volwassenen uit samengevoegde therapeutische (1.603) en profylactische (270) studies opgesomd volgens de systeem-/orgaanklasse aangezien de meeste studies open studies waren.

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

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Bijwerkingen gerapporteerd bij proefpersonen die voriconazol kregen:

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Vaak	Sinusitis
Soms	Pseudomembraneuze colitis
<b>Neoplasmata, Benigne, Maligne en Niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Frequentie onbekend	Spinocellulair carcinoom* (waaronder cutane SCC <i>in situ</i> of ziekte van Bowen)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak	Agranulocytose <sup>1</sup> , pancytopenie, trombocytopenie <sup>2</sup> , leukopenie, anemie
Soms	Beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie
Zelden	Diffuse intravasale stolling
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	Overgevoeligheid
Zelden	Anafylactoïde reactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Soms	Bijnierinsufficiëntie, hypothyreoïdie
Zelden	Hyperthyreoïdie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Perifeer oedeem
Vaak	Hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Depressie, hallucinatie, angst, insomnia, agitatie, verwardheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Convulsie, tremor, paresthesie, hypertonie <sup>3</sup> , somnolentie, syncope, duizeligheid
Soms	Hersenoedeem, encefalopathie <sup>4</sup> , extrapiramidale stoornis <sup>5</sup> , perifere neuropathie, ataxie, hypo-esthesie, dysgeusie
Zelden	Hepatische encefalopathie, guillain-barrésyndroom, nystagmus
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Gezichtsstoornis <sup>6</sup>
Vaak	Netvliesbloeding
Soms	Oculogyrische crisis, oogzenuwstoornis <sup>7</sup> , papiloedeem <sup>8</sup> , scleritis, blefaritis, diplopie
Zelden	Optische atrofie, corneaopaciteit

<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Gehoordaling, vertigo, oorsuizen
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak	Supraventriculaire aritmie, tachycardie, bradycardie
Soms	Ventrikelfibrillatie, ventriculaire extrasystole, supraventriculaire tachycardie, ventriculaire tachycardie, elektrocardiogram QT verlengd
Zelden	Torsades de pointes, volledig atrioventriculair blok, bundeltakblok, nodaal ritme
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypotensie, flebitis
Soms	Tromboflebitis, lymfangitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Ademnood <sup>9</sup>
Vaak	'Acute respiratory-distress'-syndroom, longoedeem
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Buikpijn, nausea, braken, diarree
Vaak	Dyspepsie, obstipatie, cheilitis, gingivitis
Soms	Pancreatitis, duodenitis, glossitis, gezwollen tong, gastro-enteritis, peritonitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Afwijkende leverfunctietest
Vaak	Geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis <sup>10</sup>
Soms	Leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiase
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Huiduitslag
Vaak	Exfoliatieve dermatitis, maculopapuleuze uitslag, pruritus, alopecia, erytheem
Soms	Stevens-johnsonsyndroom <sup>8</sup> , urticaria, allergische dermatitis, fototoxiciteit, maculaire uitslag, papuleuze uitslag, purpura, eczeem
Zelden	Toxische epidermale necrolyse <sup>8</sup> , erythema multiforme, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) <sup>8</sup> , angio-oedeem, psoriasis, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema fixatum
Frequentie onbekend	Cutane lupus erythematoses*, ephelis*, lentigo*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Vaak	Rugpijn
Soms	Artritis
Niet bekend	Periostitis*

<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Acuut nierfalen, hematurie
Soms	Renale tubulusnecrose, proteïnurie, nefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Pyrexie
Vaak	Pijn op de borst, oedeem van het gezicht <sup>11</sup> , asthenie, rillingen
Soms	Grieperigheid,
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Verhoogd creatinine in het bloed
Soms	Verhoogd ureumgehalte in het bloed, verhoogde cholesterolconcentratie

\*Bijwerkingen geïdentificeerd na het in de handel brengen

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 akathisie en parkinsonisme.

6 Zie de paragraaf 'Gezichtsstoornissen' 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, lipoedeem en mondoedeem.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Gezichtsstoornissen*

In klinische studies zijn zeer vaak gezichtsstoornissen (inclusief wazig zien, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, kleurenblindheid, cyanopsie, oogaandoeningen, halogezicht, nachtblindheid, oscillopsie, fotopsie, flikkerscotoom, verminderd scherpzien, helderheid gezichtsvermogen, gezichtsvelduitval, glasvochtinluisels en xanthopsie) opgetreden met voriconazol. Die gezichtsstoornissen waren van voorbijgaande aard en volledig omkeerbaar. De meeste verdwenen spontaan binnen 60 minuten en er werden geen klinisch significante visuele effecten op lange termijn waargenomen. Er waren aanwijzingen dat die effecten verminderden naarmate voriconazol werd voortgezet. De gezichtsstoornissen waren doorgaans licht, resulteerden zelden in stopzetting van de behandeling en gingen niet gepaard met sequelae op lange termijn. Gezichtsstoornissen kunnen gepaard gaan met hogere plasmaconcentraties en/of doses.

Het onderliggende mechanisme is niet bekend, hoewel het netvlies waarschijnlijk de plaats van werking is. In een studie bij gezonde vrijwilligers van het effect van voriconazol op de functie van het netvlies veroorzaakte voriconazol een daling van de golfamplitude op het elektroretinogram (erg). Het erg meet elektrische stromen in het netvlies.

De erg-veranderingen namen niet toe over een periode van 29 dagen behandeling en waren volledig reversibel na stopzetting van voriconazol.

Tijdens het post-marketinggebruik zijn er langdurige visuele bijwerkingen gemeld (zie rubriek 4.4).

### *Dermatologische reacties*

Dermatologische reacties zijn zeer vaak opgetreden bij patiënten die in klinische studies werden behandeld met voriconazol, maar die patiënten vertoonden ernstige onderliggende ziekten en kregen nog veel andere geneesmiddelen. De meeste gevallen van huiduitslag waren licht tot matig ernstig. De patiënten hebben zelden ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) ontwikkeld zoals stevens-johnsonsyndroom (SJS) (soms), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zelden), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zelden) en erythema multiforme (zelden) tijdens behandeling met Voriconazol Sandoz (zie rubriek 4.4).

Als een patiënt een huiduitslag krijgt, moet hij nauwgezet worden gevolgd en moet Voriconazol Sandoz worden stopgezet als de letsels verergeren. Er zijn fotosensitiviteitsreacties zoals ephelis, lentigo en actinische keratose gerapporteerd, vooral tijdens een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).

Er zijn meldingen gemaakt van spinocellulair carcinoom van de huid (waaronder cutane SCC *in situ* of ziekte van Bowen) bij patiënten die langdurig met voriconazol werden behandeld; het mechanisme is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

### *Leverfunctietests*

De totale incidentie van  $>3$  x ULN verhoogde transaminasen (niet noodzakelijkerwijs een bijwerking) in het klinische programma van voriconazol was 18,0% (319/1.768) bij volwassenen en 25,8% (73/283) bij pediatrie proefpersonen die voriconazol kregen voor samengevoegd therapeutisch en profylactisch gebruik. Afwijkingen van de leverfunctietests kunnen gepaard gaan met hogere plasmaconcentraties en/of doses. De meeste abnormale leverfunctietests verdwenen tijdens behandeling zonder of na aanpassing van de dosering met inbegrip van stopzetting van de behandeling.

Voriconazol werd in verband gebracht met gevallen van ernstige levertoxiciteit bij patiënten met andere ernstige onderliggende aandoeningen, waaronder gevallen van geelzucht, hepatitis en leverfalen leidende tot de dood zie rubriek 4.4).

### *Profylaxe*

In een open-label-, vergelijkende, multicenterstudie waarin voriconazol en itraconazol werden vergeleken als primaire profylaxe bij volwassen en adolescentie ontvangers van een allogene HSCT zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI, werd permanente stopzetting van voriconazol als gevolg van bijwerkingen gemeld bij 39,3% van de proefpersonen ten opzichte van 39,6% van de proefpersonen in de itraconazol-groep. Tijdens de behandeling optredende hepatische bijwerkingen resulteerden in permanente stopzetting van de onderzoeksmedicatie bij 50 proefpersonen (21,4%) die behandeld werden met voriconazol en bij 18 proefpersonen (7,1%) die behandeld werden met itraconazol.

### *Pediatrie patiënten*

De veiligheid van voriconazol werd onderzocht bij 288 pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot  $<12$  jaar (169) en 12 tot  $<18$  jaar (119) die voriconazol kregen voor profylactisch (183) en therapeutisch gebruik (105) in klinische studies. De veiligheid van voriconazol werd daarnaast onderzocht bij nog eens 158 pediatrie patiënten van 2 tot  $<12$  jaar in compassionate-useprogramma's. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van voriconazol bij de pediatrie patiënten 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). Postmarketinggegevens wijzen erop dat de incidentie van huidreacties (vooral erytheem) hoger zou kunnen zijn in de pediatrie populatie dan bij volwassenen. Bij de 22 patiënten jonger dan 2 jaar die voriconazol kregen in een compassionate-useprogramma, werden de volgende bijwerkingen (die mogelijk gerelateerd waren aan voriconazol) gerapporteerd: fotosensitiviteitsreactie (1), ritmestoornis (1), pancreatitis (1), verhoogd bilirubinegehalte in het bloed (1), verhoogde leverenzymen (1), uitslag (1) en papiloedeem (1).

In de postmarketingbewaking zijn gevallen van pancreatitis gerapporteerd 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, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

### **4.9 Overdosering**

In klinische studies waren er 3 gevallen van accidentele overdosering. Die zijn alle drie opgetreden bij pediatrie patiënten die tot vijfmaal de aanbevolen intraveneuze dosis van voriconazol kregen. Er werd één geval van fotofobie als bijwerking gedurende 10 minuten gerapporteerd.

Er is geen bekend antidotum voor voriconazol.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemische gebruik, triazolderivaten, ATC-code: J02AC03

#### Werkingsmechanisme

Voriconazol is een triazolantimycoticum. Het belangrijkste werkingsmechanisme van voriconazol is remming van de door cytochroom P450 gemedieerde demethylering van 14-alfalanosterol in de fungus, een essentiële stap bij de biosynthese van ergosterol bij de fungus. De ophoping van 14-alamethylsterolen correleert met het daaropvolgende verlies van ergosterol in de celmembraan van de fungus en kan verantwoordelijk zijn voor de antimycotische activiteit van voriconazol. Het is bewezen dat voriconazol selectiever inwerkt



op cytochroom P450-enzymen van fungi dan cytochroom P450-enzymensystemen bij allerhande zoogdieren.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

In 10 therapeutische studies was de mediane waarde van de gemiddelde en de maximale plasmaconcentraties bij individuele proefpersonen in de studies respectievelijk 2425 ng/ml (spreiding tussen kwartielen 1193 tot 4380 ng/ml) en 3742 ng/ml (spreiding tussen kwartielen 2027 tot 6302 ng/ml). In de therapeutische studies werd geen positieve correlatie gevonden tussen de gemiddelde, de maximale of de minimale plasmaconcentratie van voriconazol en de werkzaamheid. Dit verband is niet onderzocht in profylactische studies.

Farmacokinetische en farmacodynamische analyses van gegevens van klinische studies wezen op een positieve correlatie tussen de plasmaconcentraties van voriconazol en leverfunctieteststoornissen en gezichtsstoornissen. Dosisaanpassingen in profylactische studies zijn niet onderzocht.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

*In vitro* heeft voriconazol een breedspectrumactiviteit tegen fungi met antimycotische potentie tegen *Candida* species (met inbegrip van fluconazolresistente *C. krusei* en resistente stammen van *C. glabrata* en *C. albicans*) en fungicide activiteit tegen alle geteste *Aspergillus* species. Bovendien heeft voriconazol *in vitro* fungicide activiteit tegen opkomende pathogene fungi zoals *Scedosporium* en *Fusarium*, die maar beperkt gevoelig zijn voor de bestaande antifungusmiddelen.

Klinische werkzaamheid (gedefinieerd als een partiële of volledige respons) is aangetoond tegen *Aspergillus* spp. met inbegrip van *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., met inbegrip van *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis* en beperkte aantallen van *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* en *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. met inbegrip van *S. apiospermum*, *S. prolificans* en *Fusarium* spp.

Andere behandelde fungusinfecties (vaak met ofwel een partiële ofwel een 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. met inbegrip van *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* en *Trichosporon* spp. met inbegrip van *T. beigelii*-infecties.

*In-vitro*activiteit tegen klinische stammen is waargenomen bij *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. en *Histoplasma capsulatum*, waarvan de meeste stammen werden geremd door voriconazol in concentraties van 0,05 tot 2 µg/ml.

Er is *in-vitro*activiteit tegen de volgende pathogenen aangetoond, maar de klinische significantie ervan is niet bekend: *Curvularia* spp. en *Sporothrix* spp.

#### Breekpunten

Voor het starten van de behandeling moeten specimens worden afgenomen voor funguscultuur en andere relevante laboratoriumonderzoeken (serologie, histopathologie) om de oorzakelijke organismen te isoleren en de identificeren. De behandeling mag worden

gestart voor de resultaten van de culturen en andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn; maar zodra die resultaten beschikbaar zijn, moet de anti-infectieuze behandeling dienovereenkomstig worden aangepast.

De species die het vaakst infecties bij de mens veroorzaken, zijn *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* en *C. krusei*. De minimale remmende concentratie (MIC, ‘minimal inhibitory concentration’) van voriconazol ten opzichte van die fungi is gewoonlijk lager dan 1 mg/l.

De *in-vitro*activiteit van voriconazol tegen *Candida*species is evenwel niet uniform. De MIC-waarden van voriconazol ten opzichte van fluconazolresistente stammen van *C. glabrata* zijn verhoudingsgewijs hoger dan de MIC-waarden ten opzichte van fluconazolgevoelige stammen. Daarom moet alles in het werk worden gesteld om de juiste *Candida* species te bepalen. Als de gevoeligheid van de fungus wordt getest, moeten de MIC-resultaten worden geïnterpreteerd volgens de breekpuntcriteri, die zijn opgesteld door het 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> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Insufficient evidence (IE)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	IE	IE
Niet-soortgebonden breekpunten voor <i>Candida</i> <sup>3</sup>	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
Niet-soortgebonden breekpunten <sup>6</sup>	IE	IE

<sup>1</sup> 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.

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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".

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

<sup>6</sup> Niet-soortgebonden breekpunten zijn niet vastgesteld.

### Klinische ervaring

Een succesvolle uitkomst wordt in deze rubriek gedefinieerd als een volledige of partiële respons.

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

Voriconazol heeft *in vitro* fungicide activiteit tegen *Aspergillus* spp. In een open, gerandomiseerde, multicentrische studie bij 277 immunogecompromitteerde patiënten die een primaire behandeling van 12 weken kregen wegens een acute invasieve aspergillose, was voriconazol doeltreffend en verbeterde het de overleving in vergelijking met een klassieke behandeling met amfotericine B. Voriconazol werd intraveneus toegediend: oplaaddosis van 6 mg/kg om de 12 uur gedurende de eerste 24 uur, gevolgd door een onderhoudsdosering van 4 mg/kg om de 12 uur gedurende minstens 7 dagen. Daarna mocht worden overgeschakeld op de orale vorm in een dosering van 200 mg om de 12 uur. De mediane duur van i.v. behandeling met voriconazol was 10 dagen (spreiding 2-85 dagen). Na i.v. behandeling met voriconazol bedroeg de mediane duur van de orale behandeling met voriconazol 76 dagen (spreiding 2-232 dagen).

Een bevredigende algemene respons (volledig of gedeeltelijk verdwijnen van alle symptomen, tekenen, radiografische, bronchoscopische afwijkingen die bij de start van de studie konden worden toegeschreven aan de infectie) werd waargenomen bij 53% van de patiënten die met voriconazol werden behandeld, en bij 31% van de patiënten die het andere product kregen. De overleving na 84 dagen was statistisch significant beter met voriconazol dan met het vergelijkingsproduct en de tijd tot overlijden en de tijd tot stopzetting wegens toxiciteit waren klinisch en statistisch significant beter met voriconazol.

De resultaten van deze studie bevestigden de bevindingen van een vroegere, prospectieve studie, waarin een positief resultaat werd behaald bij patiënten met risicofactoren voor een slechte prognose zoals graft-versus-hostziekte en vooral herseninfecties (die normaal gepaard gaan met een sterfte van bijna 100%).

De studies werden uitgevoerd bij patiënten met een beenmergtransplantaat, een overgepland vast orgaan, een maligne bloedziekte, kanker of aids en een aspergillose van de hersenen, de sinussen of de longen of een gedissemineerde aspergillose.

### Candidemie bij niet-neutropenische patiënten

De werkzaamheid van voriconazol in vergelijking met amfotericine B gevolgd door fluconazol bij de primaire behandeling van candidemie werd aangetoond in een open, vergelijkende studie. De studie werd uitgevoerd bij driehonderdzeventig niet-neutropenische patiënten (ouder dan 12 jaar) met een gedocumenteerde candidemie, van wie er 248 werden behandeld met voriconazol. Negen patiënten in de voriconazolgroep en 5 in de groep die werd behandeld met amfotericine B gevolgd door fluconazol, vertoonden ook een mycologisch bewezen infectie van diep weefsel. Patiënten met nierfalen werden uit de studie uitgesloten. De mediane duur van de behandeling was in beide behandelingsgroepen 15 dagen. Bij de primaire analyse werd de respons geëvalueerd door een controlecomité, dat niet op de

hoogte was van het onderzoeksgeneesmiddel. Een succesvolle respons werd gedefinieerd als een verdwijnen/verbeteren van alle klinische tekenen en symptomen van infectie met uitroeiing van *Candida* uit het bloed en geïnfecteerde diepe weefsels 12 weken na het einde van de behandeling. De patiënten bij wie die evaluatie niet werd uitgevoerd, werden geklasseerd als mislukkingen. Bij deze analyse werd een succesvolle respons gezien bij 41% van de patiënten in beide behandelingsgroepen.

Bij een secundaire analyse waarbij de evaluatie van het gegevenscomité werd gebaseerd op het laatste evalueerbare tijdstip (einde van de behandeling of 2, 6 of 12 weken later), bedroeg het percentage succesvolle respons 65% met voriconazol en 71% met amfotericine B gevolgd door fluconazol.

De volgende tabel toont de frequentie van succesvolle uitkomst bij evaluatie door de onderzoeker op die tijdstippen.

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

#### Ernstige, refractaire *Candida*-infecties

De studie werd uitgevoerd bij 55 patiënten met ernstige, refractaire, systemische *Candida*-infecties (waaronder candidemie, gedissemineerde en andere invasieve candidiase) bij wie een vroegere antifungustherapie (vooral met fluconazol) ondoeltreffend was gebleken. Een succesvolle respons werd gezien bij 24 patiënten (15 patiënten met een volledige en 9 met een partiële respons). Bij fluconazolresistente non-*albicans*species werd een succesvolle uitkomst gezien bij 3/3 infecties met *C. krusei* (volledige respons) en 6/8 infecties met *C. glabrata* (5 volledige, 1 partiële respons). De gegevens over de klinische werkzaamheid werden ondersteund door beperkte gegevens over de gevoeligheid.

#### *Scedosporium*- en *Fusarium*infecties

Voriconazol is doeltreffend gebleken tegen de volgende, zeldzame pathogene fungi:

*Scedosporium* spp.: een succesvolle respons op voriconazol werd gezien bij 16 van de 28 patiënten met een *S. apiospermum*infectie (6 met een volledige en 10 met een partiële respons) en bij 2 van de 7 patiënten met een *S. prolificans*infectie (beide een partiële respons). Voorts werd een succesvolle respons gezien bij 1 van de 3 patiënten met een infectie die werd veroorzaakt door meer dan één organisme, waaronder *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: zeven van de 17 patiënten werden met succes behandeld met voriconazol (3 met een volledige respons en 4 met een partiële respons. Van die 7 patiënten hadden er 3 een ooginfectie, 1 een infectie van de sinussen en 3 een gedissemineerde infectie. Vier andere patiënten met fusariose hadden een infectie veroorzaakt door verscheidene organismen; 2 patiënten kenden een gunstige afloop.

De meeste patiënten die een behandeling met voriconazol kregen voor de bovenvermelde zeldzame infecties, konden de vorige antifungustherapie niet verdragen of hadden er niet op gereageerd.

Primaire profylaxe van invasieve schimmelinfecties – Werkzaamheid bij HSCT-ontvangers zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI

In een open-label-, vergelijkende, multicenterstudie werd voriconazol vergeleken met itraconazol als primaire profylaxe bij volwassen en adolescentie ontvangers van een allogene HSCT zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI. Succes werd gedefinieerd als het vermogen om profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel voort te zetten gedurende 100 dagen na HSCT (zonder gedurende >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 ontvangers van een allogene HSCT, waarvan 45% AML had. Van alle patiënten onderging 58% myeloablatieve conditioneringsregimes. Profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel werd onmiddellijk na HSCT gestart: 224 patiënten ontvingen voriconazol en 241 patiënten ontvingen itraconazol. De mediane duur van profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel was 96 dagen voor voriconazol en 68 dagen voor itraconazol in de MITT-groep.

Succespercentages en andere secundaire eindpunten zijn weergegeven in de tabel hieronder:

Studie-eindpunten	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Vershil in verhoudingen en het 95% betrouwbaarheids-interval (BI)	P-Waarde
Succes op dag 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Succes op 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
Bewezen of waarschijnlijke IFI ontwikkeld tot dag 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Bewezen of waarschijnlijke IFI ontwikkeld tot dag 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Bewezen of waarschijnlijke IFI ontwikkeld tijdens gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

\* Primaire eindpunt van de studie

\*\* Verschil in verhoudingen, 95% BI en p-waarden verkregen na correctie voor randomisatie

Het doorbraak-IFI-percentage tot Dag 180 en het primaire eindpunt van de studie (namelijk Succes op Dag 180) voor patiënten met respectievelijk AML en myeloablatieve conditioneringsregimes staan in de tabellen hieronder weergegeven:

## AML

Studie-eindpunten	Voriconazol (N=98)	Itraconazol (N=109)	Vershil in verhoudingen en het 95% betrouwbaarheids-interval (BI)
Doorbraak-IFI – Dag 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Succes op Dag 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

\* Primaire eindpunt van de studie

\*\* Bij gebruik van een marge van 5% wordt non-inferioriteit aangetoond

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

## Myeloablatieve conditioneringsregimes

Studie-eindpunten	Voriconazol (N=125)	Itraconazol (N=143)	Vershil in verhoudingen en het 95% betrouwbaarheids-interval (BI)
Doorbraak-IFI – Dag 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Succes op Dag 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

\* Primaire eindpunt van de studie

\*\* Bij gebruik van een marge van 5% wordt non-inferioriteit aangetoond

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

## Secundaire profylaxe van IFI – Werkzaamheid bij HSCT-ontvangers met eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI

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

7,5% (3/40) van de patiënten ontwikkelde een bewezen of waarschijnlijke IFI tijdens het eerste jaar na HSCT, waaronder één geval van candidemie, één geval van scedosporiose (beide terugkeer van eerdere IFI), en één geval van zygomycose. Het overlevingspercentage op Dag 180 was 80,0% (32/40) en 70,0% (28/40) na 1 jaar.

## Duur van de behandeling

In klinische studies kregen 705 patiënten een behandeling met voriconazol gedurende meer dan 12 weken. 164 patiënten hebben voriconazol gedurende meer dan 6 maanden gekregen.

## Pediatrische patiënten

Drieënvijftig pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot <18 jaar werden behandeld met voriconazol in twee prospectieve, open-label-, niet-vergelijkende, multicentrische klinische studies. In de ene studie werden 31 patiënten opgenomen met mogelijke, aantoonbare of waarschijnlijke invasieve aspergillose (IA), van wie 14 patiënten aantoonbare of

waarschijnlijke IA hadden en werden opgenomen in de MITT-werkzaamheidsanalyses. In de tweede studie werden 22 patiënten opgenomen 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 opgenomen 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 met meting van het QTc-interval

In een placebogecontroleerde, gerandomiseerde crossoverstudie met één ekele dosis werd het effect op het QTc-interval van drie orale doses van voriconazol en ketoconazol onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De voor de placebo gecorrigeerde gemiddelde maximale toename van het QTc-interval ten opzichte van de beginwaarde na 800, 1.200 en 1.600 mg voriconazol was respectievelijk 5,1, 4,8 en 8,2 msec en 7,0 msec met ketoconazol 800 mg. Geen enkele proefpersoon in onverschillig welke groep vertoonde een stijging van het QTc-interval met  $\geq 60$  msec ten opzichte van de beginwaarde. Geen enkele proefpersoon vertoonde een interval dat langer was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Algemene farmacokinetische kenmerken

De farmacokinetiek van voriconazol werd bepaald bij gezonde proefpersonen, speciale populaties en patiënten. Tijdens orale toediening van 200 mg of 300 mg tweemaal per dag gedurende 14 dagen bij patiënten met een risico op aspergillose (hoofdzakelijk patiënten met een maligne tumor van lymfatisch of hematopoëtisch weefsel) strookten de waargenomen farmacokinetische kenmerken van snelle en consistente absorptie, accumulatie en niet-lineaire farmacokinetiek met de kenmerken die werden waargenomen bij gezonde proefpersonen.

De farmacokinetiek van voriconazol is niet-lineair door verzadiging van zijn metabolisme. Bij verhoging van de dosering wordt een verhoudingsgewijs sterkere toename van de blootstelling waargenomen. Naar schatting zal een verhoging van de orale dosering van 200 mg tweemaal per dag tot 300 mg tweemaal per dag leiden tot een toename van de blootstelling ( $AUC_{\tau}$ ) met gemiddeld factor 2,5. De orale onderhoudsdosering van 200 mg (of 100 mg bij patiënten van minder dan 40 kg) geeft eenzelfde blootstelling aan voriconazol als 3 mg/kg i.v. Een orale onderhoudsdosering van 300 mg (of 150 mg bij patiënten van minder dan 40 kg) geeft eenzelfde blootstelling aan voriconazol als 4 mg/kg i.v.. Bij toediening van de aanbevolen intraveneuze of orale oplaaddosis worden binnen 24 uur plasmaconcentraties bereikt die dicht bij de concentraties in evenwichtstoestand liggen. Zonder oplaaddosis treedt accumulatie op bij herhaalde toediening tweemaal per dag en bereiken de plasmaconcentraties van voriconazol bij de meeste proefpersonen een evenwichtstoestand na 6 dagen.

### Absorptie

Voriconazol wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) worden bereikt 1-2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van voriconazol na orale toediening wordt geraamd op 96%. Bij herhaalde toediening van voriconazol tijdens een vetrijke maaltijd zijn de  $C_{max}$  en de  $AUC_{\tau}$

respectievelijk 34% en 24% lager. De absorptie van voriconazol wordt niet beïnvloed door veranderingen van de pH in de maag.

### Distributie

Het distributievolume van voriconazol in evenwichtstoestand wordt geraamd op 4,6 l/kg, wat getuigt van een uitgebreide verspreiding over de weefsels. De plasma-eiwitbinding wordt geraamd op 58%. Monsters van cerebrospinaal vocht bij acht patiënten in een compassionate-useprogramma gaven detecteerbare voriconazolconcentraties bij alle patiënten.

### Biotransformatie

In *in-vitro* studies werd aangetoond dat voriconazol wordt gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4.

De interindividuele variabiliteit van de farmacokinetiek van voriconazol is hoog.

In *in-vivo* studies werd aangetoond dat CYP2C19 een significante rol speelt bij het metabolisme van voriconazol. Dat enzym vertoont genetisch polymorfisme. Zo zijn bijvoorbeeld 15-20% van de Aziatische volkeren zwakke metabolisierders. Bij blanken en zwarten is de prevalentie van zwakke metabolisierders 3-5%. In studies bij blanke en Japanse gezonde proefpersonen werd aangetoond dat de blootstelling ( $AUC_{\tau}$ ) aan voriconazol gemiddeld ongeveer 4-maal hoger is bij zwakke metabolisierders dan bij homozygote sterke metabolisierders. De blootstelling aan voriconazol was gemiddeld 2-maal hoger bij heterozygote sterke metabolisierders dan bij homozygote sterke metabolisierders.

De belangrijkste metaboliet van voriconazol is het N-oxide, dat goed is voor 72% van de circulerende, radioactief gemerkte metabolieten in het plasma. Die metaboliet heeft een minimale antifungusactiviteit en draagt niet bij tot de totale werkzaamheid van voriconazol.

### Eliminatie

Voriconazol wordt geëlimineerd via levermetabolisme, waarbij minder dan 2% van de dosis in onveranderde vorm in de urine wordt uitgescheiden.

Na toediening van een radioactief gemerkte dosis voriconazol wordt ongeveer 80% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden na herhaalde intraveneuze toediening en 83% na herhaalde orale toediening. Het grootste gedeelte (> 94%) van de totale radioactiviteit wordt geëxcreteerd tijdens de eerste 96 uur na orale of intraveneuze toediening.

De terminale halfwaardetijd van voriconazol hangt af van de dosis en is ongeveer 6 uur met 200 mg (per os). Gezien de niet-lineaire farmacokinetiek is de terminale halfwaardetijd niet bruikbaar bij het voorspellen van de accumulatie of eliminatie van voriconazol.

### Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen

#### *Geslacht*

In een studie met herhaalde orale toediening waren de  $C_{max}$  en  $AUC_{\tau}$  bij gezonde jonge vrouwen respectievelijk 83% en 113% hoger dan bij gezonde jonge mannen (18-45 jaar). In diezelfde studie werden er geen significante verschillen in  $C_{max}$  en  $AUC_{\tau}$  waargenomen tussen gezonde oudere mannen en gezonde oudere vrouwen ( $\geq 65$  jaar).

In het klinische programma werd de dosering niet aangepast volgens het geslacht.



Het veiligheidsprofiel en de plasmaconcentraties die werden waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke patiënten waren vergelijkbaar. Daarom is een aanpassing van de dosering volgens het geslacht niet noodzakelijk.

#### *Ouderen*

In een studie met herhaalde orale toediening waren de  $C_{max}$  en  $AUC_{\tau}$  bij gezonde oudere mannen ( $\geq 65$  jaar) respectievelijk 61% en 86% hoger dan bij gezonde jonge mannen (18-45 jaar). Er werden geen significant verschillen in  $C_{max}$  en  $AUC_{\tau}$  waargenomen tussen gezonde oudere vrouwen ( $\geq 65$  jaar) en gezonde jonge vrouwen (18-45 jaar).

In de therapeutische studies werd de dosering niet aangepast volgens de leeftijd. Er werd een relatie waargenomen tussen de plasmaconcentraties en de leeftijd. Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij jonge en oudere patiënten was vergelijkbaar en daarom is een aanpassing van de dosering bij ouderen niet nodig (zie rubriek 4.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De doseringen die worden aanbevolen bij kinderen en adolescente patiënten, zijn gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse van gegevens verkregen bij 112 immunogecompromitteerde pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar en 26 immunogecompromitteerde adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot < 17 jaar. In 3 pediatrie farmacokinetische studies werden herhaalde intraveneuze toediening van 3, 4, 6, 7 en 8 mg/kg tweemaal per dag en herhaalde orale toediening (van poeder voor suspensie voor oraal gebruik) van 4 mg/kg, 6 mg/kg en 200 mg tweemaal per dag geëvalueerd. Intraveneuze oplaaddoses van 6 mg/kg i.v. tweemaal per dag op dag 1 gevolgd door een intraveneuze dosering van 4 mg/kg tweemaal per dag en tabletten van 300 mg tweemaal per dag werden geëvalueerd in één farmacokinetische studie bij adolescenten. Er werd een sterkere interindividuele variabiliteit waargenomen bij pediatrie patiënten dan bij volwassenen.

Een vergelijking van de farmacokinetische gegevens bij de pediatrie en de volwassen populatie leerde dat de voorspelde totale blootstelling ( $AUC_{\tau}$ ) bij kinderen na toediening van een i.v. oplaaddosis van 9 mg/kg vergelijkbaar was met die bij volwassenen na een i.v. oplaaddosis van 6 mg/kg. De voorspelde totale blootstelling bij kinderen na i.v. onderhoudsdoseringen van 4 en 8 mg/kg tweemaal per dag was vergelijkbaar met die bij volwassenen na respectievelijk 3 en 4 mg/kg i.v. tweemaal per dag. De voorspelde totale blootstelling bij kinderen na een orale onderhoudsdosering van 9 mg/kg (maximum 350 mg) tweemaal per dag was vergelijkbaar met die bij volwassenen na 200 mg per os tweemaal per dag. Een intraveneuze dosis van 8 mg/kg zal een blootstelling aan voriconazol geven die ongeveer 2-maal hoger is dan met een orale dosering van 9 mg/kg.

De hogere intraveneuze onderhoudsdosering bij pediatrie patiënten in vergelijking met die bij volwassenen weerspiegelt het hogere eliminatievermogen bij pediatrie patiënten, dat toe te schrijven is aan een sterkere verhouding levermassa/lichaamsmassa. De orale biologische beschikbaarheid kan echter beperkt zijn bij pediatrie patiënten met malabsorptie en een zeer laag lichaamsgewicht voor hun leeftijd. In dat geval wordt intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

Bij de meeste adolescente patiënten was de blootstelling aan voriconazol vergelijkbaar met die bij volwassenen die hetzelfde toedieningsschema kregen. Bij sommige jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht werd echter een lagere blootstelling aan voriconazol

waargenomen dan bij volwassenen. Bij die patiënten is het metabolisme van voriconazol waarschijnlijk meer te vergelijken met dat bij kinderen dan met dat bij volwassenen. Op grond van de populatiefarmacokinetische analyse moeten adolescenten in de leeftijd van 12-14 jaar die minder dan 50 kg wegen, de dosering voor kinderen krijgen (zie rubriek 4.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

In een studie met één enkele dosis (200 mg) bij proefpersonen met een normale nierfunctie of lichte (creatinineklaring 41-60 ml/min) tot ernstige (creatinineklaring < 20 ml/min) nierinsufficiëntie werd de farmacokinetiek van voriconazol niet significant beïnvloed door de nierinsufficiëntie. De plasma-eiwitbinding van voriconazol was vergelijkbaar bij proefpersonen met een wisselende graad van nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### *Leverinsufficiëntie*

Na een eenmalige orale dosis (200 mg) was de AUC 233% hoger bij de proefpersonen met een milde tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De eiwitbinding van voriconazol werd niet beïnvloed door een verminderde leverfunctie.

In een studie met herhaalde orale toediening was de AUC<sub>τ</sub> vergelijkbaar bij proefpersonen met een matige levercirrose (Child-Pugh B) die een onderhoudsdosering van 100 mg tweemaal per dag kregen, en proefpersonen met een normale leverfunctie die 200 mg tweemaal per dag kregen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh C) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werd vastgesteld dat de lever het eindorgaan is. Zoals met andere antimycotica is hepatotoxiciteit opgetreden bij plasmaconcentraties die vergelijkbaar waren met de plasmaconcentraties die worden verkregen met therapeutische doseringen bij de mens. Bij ratten, muizen en honden veroorzaakte voriconazol ook minimale veranderingen van de bijniere. Niet-klinische gegevens duiden voorts niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

In conventioneel onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit werd aangetoond dat voriconazol teratogeen is bij ratten en embryotoxisch bij konijnen bij een systemische blootstelling gelijk aan die die bij de mens wordt verkregen met therapeutische doseringen. In de studie van pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten bij een blootstelling lager dan de blootstelling die bij de mens wordt verkregen met therapeutische doseringen, verlengde voriconazol de duur van de dracht en de arbeid, veroorzaakte het dystocie met vervolgens sterfte van de moederdieren en verminderde het de perinatale overleving van de jongen. De effecten op de worp worden waarschijnlijk gemedieerd door speciesspecifieke mechanismen zoals daling van de oestradiolspiegels en zijn consistent met wat wordt gezien met andere azolantimycotica. Toediening van voriconazol veroorzaakte geen afwijkingen van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten bij een blootstelling vergelijkbaar met de blootstelling die wordt verkregen met therapeutische doseringen bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Kern van de tablet:*

Lactosemonohydraat  
Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Natriumcroscarmellose  
Povidon  
Magnesiumstearaat

*Filmomhulling:*

HPMC2910/hypromellose (E464)  
Lactosemonohydraat  
Titaandioxide (E171)  
Triacetine

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in een PVC/PVDC/Alu-blisterverpakking en zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500,1000 filmomhulde tabletten

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in een HDPE-fles met kindveilige schroefdop en zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

30, 50, 56,100 filmomhulde tabletten

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**

Sandoz nv/sa,  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

Voriconazol Sandoz 50 mg: BE440562 (blisterverpakking) – BE440587 (fles)  
Voriconazol Sandoz 200 mg: BE440571 (blisterverpakking) – BE440596 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2013  
Datum van laatste verlenging: 22 februari 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 06/2023  
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2023