

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voriconazol EG 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 10 mg voriconazol.
Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol.

Verdere verdunning is vereist vóór toediening.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 223 mg natrium.
Elke injectieflacon bevat 3 200 mg cyclodextrine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Het concentraat is een heldere en kleurloze oplossing.
pH: 5,5-7,0
Osmolariteit: 513-518 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voriconazol is een breed spectrum triazolantimycoticum en is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar als volgt:

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

Voriconazol moet voornamelijk toegediend worden aan patiënten met progressieve, mogelijks levensbedreigende infecties.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten gemonitord worden en zo nodig bijgestuurd, vóór het begin en tijdens de behandeling met voriconazol (zie rubriek 4.4).

Het is raadzaam om voriconazol toe te dienen met een maximale snelheid van 3 mg/kg per uur over 1 tot 3 uur. Voriconazol is ook beschikbaar als filmomhulde tabletten van 50 mg en

200 mg, 40 mg/ml concentraat voor orale suspensie, 10 mg/injectieflacon poeder voor oplossing voor infusie en 200 mg/injectieflacon poeder voor oplossing voor infusie.

Behandeling

Volwassenen

De behandeling moet worden ingesteld met het gespecificeerde oplaaddoseringschema van ofwel intraveneus ofwel oraal toegediend Voriconazol om op dag 1 plasmaconcentraties te bereiken die de evenwichtstoestand benaderen. Op basis van de hoge orale biobeschikbaarheid (96%; zie rubriek 5.2) is het gepast om wanneer klinisch geïndiceerd over te schakelen tussen intraveneuze en orale toediening.

Deze tabel geeft gedetailleerde informatie over doseringsaanbevelingen:

| | Intraveneus | Oraal | |
|--|------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | | Patiënten van 40 kg en meer * | Patiënten minder dan 40 kg * |
| Oplaaddoseringschema (eerste 24 uur) | 6 mg/kg om de 12 uur | 400 mg om de 12 uur | 200 mg om de 12 uur |
| Onderhoudsdosis (na de eerste 24 uur) | 4 mg/kg tweemaal daags | 200 mg tweemaal daags | 100 mg tweemaal daags |

* Dit geldt ook voor patiënten vanaf 15 jaar

Behandelingsduur

De behandeling moet zo kort mogelijk duren, afhankelijk van de klinische en mycologische respons van de patiënt. Langdurige blootstelling aan voriconazol gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) vereist een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Dosisaanpassing (volwassenen)

Als de patiënt de intraveneuze behandeling met 4 mg/kg tweemaal daags niet verdraagt, verlaag dan de dosis naar 3 mg/kg tweemaal daags.

Als de patiënt onvoldoende op de behandeling reageert, kan de onderhoudsdosis verhoogd worden tot 300 mg tweemaal daags voor orale toediening. Voor patiënten die minder wegen dan 40 kg mag de orale dosis verhoogd worden tot 150 mg tweemaal daags.

Als de patiënt de behandeling bij een hogere dosis niet verdraagt, verlaag dan de orale onderhoudsdosis met stappen van 50 mg tot 200 mg tweemaal daags (of 100 mg tweemaal daags voor patiënten die minder wegen dan 40 kg).

Voor profylactisch gebruik, zie hieronder.

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

Voriconazol moet toegediend worden zoals aan kinderen aangezien het metabolisme van voriconazol bij deze jonge adolescenten meer kan lijken op dat van kinderen dan van volwassenen.

Het aanbevolen toedieningschema is als volgt:

| | Intraveneus | Oraal |
|--|-------------------------|--|
| Oplaaddoseringschema (eerste 24 uur) | 9 mg/kg om de 12 uur | Niet aanbevolen |
| Onderhoudsdosis (na de eerste 24 uur) | 8 mg /kg tweemaal daags | 9 mg/kg tweemaal daags (een maximale dosis van |

| | | |
|--|--|------------------------|
| | | 350 mg tweemaal daags) |
|--|--|------------------------|

NB: Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse bij 112 immuungecompromiteerde pediatrie patiënten van 2 tot < 12 jaar en 26 immuungecompromiteerde adolescenten van 12 tot < 17 jaar.

Het is aanbevolen om de behandeling te starten met het intraveneuze behandelingsschema, en het orale behandelingsschema moet alleen overwogen worden als er een duidelijke klinische verbetering is waargenomen. Er dient opgemerkt te worden dat een intraveneuze dosis van 8 mg/kg een ongeveer 2 keer hogere blootstelling aan voriconazol biedt dan een orale dosis van 9 mg/kg.

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

Voriconazol moet gedoseerd worden zoals voor volwassenen.

Doseringsaanpassing (kinderen [2 tot < 12 jaar] en jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht [12 tot 14 jaar en < 50 kg])

Als de patiënt onvoldoende reageert op de behandeling, mag de intraveneuze dosis met stappen van 1 mg/kg worden verhoogd. Als een patiënt de behandeling niet kan verdragen, verlaag dan de intraveneuze dosis met stappen van 1 mg/kg.

Gebruik bij pediatrie patiënten van 2 tot < 12 jaar met lever- of nierinsufficiëntie werd niet bestudeerd (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

Profylaxe bij volwassenen en kinderen

De profylaxe moet gestart worden op de dag van de transplantatie en mag tot 100 dagen worden toegediend. De profylaxe moet zo kort mogelijk zijn, afhankelijk van het risico op het ontstaan van een invasieve schimmelinfectie (IFI) zoals bepaald door neutropenie of immunosuppressie. Deze mag slechts 180 dagen na de transplantatie worden voortgezet in geval van aanhoudende immunosuppressie of graft-versus-hostaandoening (GvHD) (zie rubriek 5.1).

Dosering

Het aanbevolen toedieningsschema voor profylaxe is hetzelfde als voor de behandeling in de respectieve leeftijdscategorieën. Raadpleeg de behandelingstabellen hierboven.

Duur van de profylaxe

De veiligheid en werkzaamheid van voriconazol bij gebruik langer dan 180 dagen werd niet adequaat bestudeerd in klinische experimenten.

Profylactisch gebruik van voriconazol langer dan 180 dagen (6 maanden) vereist een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De volgende instructies gelden zowel voor de behandeling als de profylaxe

Doseringsaanpassing

Voor profylactisch gebruik zijn dosisaanpassingen niet aanbevolen bij gebrek aan werkzaamheid of behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen. In het geval van tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen moet stopzetting van voriconazol en gebruik van alternatieve antimycotica worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Dosisaanpassingen in geval van gelijktijdige toediening

Rifabutine of fenytoïne mogen samen toegediend worden met voriconazol als de onderhoudsdosis van voriconazol verhoogd wordt tot 5 mg/kg intraveneus tweemaal daags (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Efavirenz mag samen worden toegediend met voriconazol als de onderhoudsdosis van

voriconazol wordt verhoogd tot 400 mg om de 12 uur en de dosis van efavirenz met 50% wordt verlaagd, dus tot 300 mg eenmaal daags. Wanneer de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de initiële dosering van efavirenz opnieuw ingesteld worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Ouderen

Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Nieraandoeningen

Bij patiënten met matige tot ernstige nierdisfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min), treedt er een stapeling op van de intraveneuze draagstof, SBECD. Aan deze patiënten moet oraal voriconazol worden toegediend, tenzij een afweging van het risico tegen de voordelen voor de patiënt het gebruik van intraveneus toegediend voriconazol rechtvaardigt. De serumcreatinineconcentratie moet nauwlettend worden opgevolgd bij deze patiënten en als ze stijgt, moet er overwogen worden om over te stappen op orale toediening van voriconazol (zie rubriek 5.2).

Voriconazol wordt bij hemodialyse geklaard met 121 ml/min. Een hemodialyse van 4 uur verwijdert niet voldoende voriconazol om een dosisaanpassing te rechtvaardigen.

De intraveneuze draagstof, SBECD, wordt bij hemodialyse geklaard met 55 ml/min.

Leverinsufficiëntie

Het is raadzaam om de standaard oplaaddoseringen te gebruiken, maar de onderhoudsdosis te halveren bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) die voriconazol krijgen (zie rubriek 5.2).

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

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid van voriconazol bij patiënten met abnormale leverfunctietests (aspartaattransaminase [ASAT], alaninetransaminase [ALAT], alkalische fosfatase [ALP] of totale bilirubine > 5 keer de bovengrens van normaal).

Voriconazol werd geassocieerd met verhoogde waarden in leverfunctietests en klinische tekenen van leverschade, zoals geelzucht, en mag alleen gebruikt worden bij patiënten met ernstig leverfalen als het voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Patiënten met ernstig leverfalen moeten nauwlettend opgevolgd worden voor geneesmiddeltoxiciteit (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Voriconazol bij kinderen jonger dan 2 jaar werden niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubrieken 4.8 en 5.1, maar er kan geen aanbeveling geformuleerd worden voor de dosering.

Wijze van toediening

Voriconazol EG moet vóór de toediening als intraveneuze infusie worden verdund (zie rubriek 6.6). Niet voor bolusinjectie.

4.3 Contra-indicaties

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

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

- Gelijktijdige toediening met rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en St.-Janskruid aangezien deze geneesmiddelen waarschijnlijk de plasmaconcentratie van voriconazol beduidend verlagen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van standaard doses voriconazol met efavirenz in doses van 400 mg éénmaal per dag of hoger is gecontra-indiceerd, omdat efavirenz in deze doses de plasmaconcentratie van voriconazol beduidend verlaagt bij gezonde proefpersonen. Voriconazol verhoogt ook beduidend de plasmaconcentratie van efavirenz (zie rubriek 4.5, voor lagere doses zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening met hoog gedoseerd ritonavir (400 mg en hoger tweemaal daags) omdat ritonavir in deze dosis de plasmaconcentratie van voriconazol beduidend verlaagt bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.5, voor lagere doses zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening met moederkoornalkaloïden (ergotamine, dihydroërgotamine), die substraten zijn van CYP3A4, omdat verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot ergotisme (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening met sirolimus omdat het waarschijnlijk is dat voriconazol de plasmaconcentratie van sirolimus beduidend verhoogt (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van voriconazol met naloxegol, een substraat van CYP3A4, omdat verhoogde plasmaconcentraties van naloxegol opioïdeontwenningssymptomen kunnen bevorderen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van voriconazol met tolvaptan omdat sterke remmers van CYP3A4 zoals voriconazol de plasmaconcentraties van tolvaptan beduidend verhogen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van voriconazol met lurasidon omdat beduidende stijgingen in de blootstelling aan lurasidon ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening met venetoclax bij aanvang en tijdens de dosistitratiefase van venetoclax omdat voriconazol waarschijnlijk de plasmaconcentratie van venetoclax beduidend verhoogt en daarmee ook het risico op tumorlysesyndroom (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van voriconazol aan patiënten met overgevoeligheid voor andere azolen (zie ook rubriek 4.8).

Duur van de behandeling

De behandeling met de intraveneuze toedieningsvorm mag niet langer duren dan 6 maanden (zie rubriek 5.3).

Cardiovasculair

Voriconazol werd in verband gebracht met een verlenging van het QTc-interval. Er zijn zeldzame gevallen van torsades de pointes gemeld bij patiënten die voriconazol gebruikten met risicofactoren, zoals voorgeschiedenis van cardiotoxische chemotherapie, cardiomyopathie, hypokaliëmie en gelijktijdige geneesmiddelen die daartoe kunnen hebben bijgedragen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met potentiële proaritmische aandoeningen, zoals:

- congenitale of verworven verlenging van het QTc-interval.
- cardiomyopathie, vooral bij aanwezigheid van hartfalen.
- sinusbradycardie.
- bestaande symptomatische aritmie.
- Gebruik van gelijktijdige geneesmiddelen die bekend staan om de verlenging van het QTc-interval. Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten gemonitord worden en zo nodig bijgesteld, vóór het begin en tijdens de behandeling met voriconazol (zie rubriek 4.2). Bij gezonde vrijwilligers werd een studie verricht naar het effect op het QTc-interval van eenmalige doses voriconazol tot 4 keer de gebruikelijke dagdosis. Geen enkele patiënt ondervond een interval langer dan de potentieel klinisch relevante grens van 500 msec (zie rubriek 5.1).

Reacties in verband met het infuus

Reacties in verband met het infuus, overwegend opvliegers en misselijkheid, werden waargenomen tijdens de toediening van de intraveneuze toedieningsvorm van voriconazol. Afhankelijk van de ernst van de symptomen moet stopzetting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Levertoxiciteit

In klinische studies waren er gevallen van ernstige leverreacties tijdens de behandeling met voriconazol (inclusief klinische hepatitis, cholestasis en fulminant leverfalen, tot dodelijke gevallen). Gevallen van leverreacties werden voornamelijk opgemerkt bij patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen (overwegend hematologische maligniteiten). Voorbijgaande leverreacties, inclusief hepatitis en geelzucht, hebben zich voorgedaan bij patiënten zonder andere identificeerbare risicofactoren. Leverdisfunctie was gewoonlijk omkeerbaar na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Opvolging van de leverfunctie

Patiënten die voriconazol krijgen, moeten nauwlettend worden opgevolgd voor levertoxiciteit. De klinische aanpak moet een laboratoriumevaluatie van de leverfunctie omvatten (specifiek ASAT en ALAT) bij aanvang van de behandeling met voriconazol en ten minste wekelijks gedurende de eerste maand van de behandeling. De behandeling moet zo kort mogelijk duren; indien echter na een afweging van de voordelen tegen de risico's de behandeling wordt voortgezet (zie rubriek 4.2), kan de opvolgingsfrequentie verlaagd worden naar maandelijks als er geen veranderingen zijn in de leverfunctietests.

Als de leverfunctietests duidelijke stijgingen vertonen, moet de behandeling met voriconazol stopgezet worden, tenzij de medische afweging van de risico's tegen de voordelen van de behandeling voor de patiënt voortgezet gebruik rechtvaardigt.

De leverfunctie moet zowel bij kinderen als volwassenen worden opgevolgd.

Ernstige dermatologische bijwerkingen

- Fototoxiciteit

Bovendien werd voriconazol geassocieerd met fototoxiciteit, met reacties zoals efelides, lentigo, actinische keratose en pseudoporfyrie. Aanbevolen wordt dat alle patiënten, ook kinderen, blootstelling aan direct zonlicht vermijden tijdens de behandeling met voriconazol en maatregelen treffen zoals beschermende kleding en zonnecrème met een hoge beschermingsfactor (BF).

- Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC)

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (inclusief cutane SCC in situ, of ziekte van Bowen) werd gemeld bij patiënten, waarvan sommige eerder fototoxische reacties hadden gemeld. Als fototoxische reacties optreden, moet er multidisciplinair advies worden ingewonnen, er moet overwogen worden om te stoppen met voriconazol en andere antimycotica te gebruiken en de patiënt moet doorverwezen worden naar een dermatoloog. Als de behandeling met voriconazol echter wordt stopgezet, moet er systematisch en regelmatig een dermatologische evaluatie worden uitgevoerd, om vroege detectie en aanpak van premaligne letsels mogelijk te maken. Voriconazol moet stopgezet worden als premaligne huidletsels of plaveiselcelcarcinoom worden ontdekt (zie de rubriek hieronder onder Langdurige behandeling).

- Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), syndroom van Lyell (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld bij het gebruik van voriconazol. Als een patiënt uitslag krijgt, moet deze nauwlettend worden opgevolgd en als het letsel evolueert, moet de behandeling met voriconazol stopgezet

worden.

Bijniervoorvallen

Omkeerbare gevallen van bijnierinsufficiëntie werden gemeld bij patiënten die azolen kregen, waaronder voriconazol. Bijnierinsufficiëntie werd gemeld bij patiënten die azolen kregen met of zonder gelijktijdige corticosteroïden. Bij patiënten die azolen kregen zonder corticosteroïden houdt bijnierinsufficiëntie verband met de directe inhibitie van steroïdogeenese door azolen. Bij patiënten die corticosteroïden gebruiken, kan aan voriconazol geassocieerde remming van het metabolisme door CYP3A4 leiden tot overmaat aan corticosteroïden en onderdrukking van de bijnier (zie rubriek 4.5). Cushingsyndroom met en zonder daaropvolgende bijnierinsufficiëntie werd ook gemeld bij patiënten die voriconazol gelijktijdig kregen met corticosteroïden.

Patiënten op langdurige behandeling met voriconazol en corticosteroïden (inclusief inhalatiecorticosteroïden bv. budesonide en intranasale corticosteroïden) moeten nauwlettend opgevolgd worden voor bijnierschorsdisfunctie, zowel tijdens de behandeling met voriconazol als na de stopzetting (zie rubriek 4.5). De patiënten moeten de instructie krijgen om onmiddellijk een arts te raadplegen als ze tekenen en symptomen krijgen van Cushingsyndroom of adrenale insufficiëntie.

Langdurige behandeling

Langdurige blootstelling (behandeling of profylaxe) gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) vereist een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en artsen moeten dan overwegen of het nodig is om de blootstelling aan voriconazol te beperken (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) (waaronder cutaan SCC in situ of ziekte van Bowen) werd gemeld bij langdurige behandeling met voriconazol.

Niet-infectieuze periostitis met verhoogde concentraties van fluor en alkalische fosfatase werd gemeld bij transplantatiepatiënten. Als een patiënt skeletale pijn en radiologische bevindingen krijgt die verenigbaar zijn met periostitis moet de stopzetting van voriconazol overwogen worden na multidisciplinair advies.

Visuele bijwerkingen

Er zijn meldingen van langdurige visuele bijwerkingen, inclusief troebel zicht, optische neuritis en papilloedeem (zie rubriek 4.8).

Nierbijwerkingen

Acuut nierfalen werd waargenomen bij ernstig zieke patiënten die een behandeling ondergaan met voriconazol. Patiënten die behandeld worden met voriconazol lopen een grote kans om gelijktijdig behandeld te worden met nefrotxische geneesmiddelen en hebben gelijktijdige aandoeningen die een verminderde nierfunctie tot gevolg kunnen hebben (zie rubriek 4.8).

Opvolging van de nierfunctie

De patiënten moeten opgevolgd worden voor de ontwikkeling van een abnormale nierfunctie. Deze opvolging moet laboratoriumevaluaties omvatten, vooral serumcreatinine.

Opvolging van de pancreasfunctie

Patiënten, vooral kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis (bv. recente chemotherapie, hematopoëtische stamceltransplantatie [HSCT]), moeten nauwlettend worden opgevolgd tijdens de behandeling met voriconazol. Opvolging van serumamylase of lipase kan overwogen worden in deze klinische situatie.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrie patiënten jonger dan 2 jaar werden niet vastgesteld (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrie patiënten vanaf 2 jaar. Een hogere frequentie van verhoogde leverenzymwaarden werd waargenomen

bij de pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8). De leverfunctie moet opgevolgd worden bij zowel kinderen als volwassenen. De orale biobeschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot < 12 jaar met malabsorptie en een heel laag lichaamsgewicht voor de leeftijd. In dat geval is intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

- Ernstige dermatologische bijwerkingen (inclusief SCC)

De frequentie van fototoxiciteitsreacties is hoger in de pediatrische populatie. Aangezien een evolutie naar SCC werd gemeld, zijn strenge maatregelen voor bescherming tegen straling gerechtvaardigd bij deze patiëntenpopulatie. Bij kinderen met lichtverouderingsletsels zoals lentigines of efelides, zijn vermindering van zonlicht en dermatologische opvolging aanbevolen, zelfs na de stopzetting van de behandeling.

Profylaxe

In geval van tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen (hepatotoxiciteit, ernstige huidreacties waaronder fototoxiciteit en SCC, ernstige of langdurige visuele stoornissen en periostitis), moet de stopzetting van voriconazol en het gebruik van andere antimycotica worden overwogen.

Fenytoïne (substraat van CYP2C9 en krachtige inductor van CYP450)

Nauwlettende opvolging van de fenytoïneconcentratie is aanbevolen wanneer fenytoïne samen wordt toegediend met voriconazol. Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne moet vermeden worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

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

Wanneer voriconazol samen wordt toegediend met efavirenz moet de dosis van voriconazol verhoogd worden tot 400 mg om de 12 uur en de dosis van efavirenz moet verlaagd worden tot 300 mg om de 24 uur (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

Glasdegib (substraat van CYP3A4)

Verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van voriconazol de plasmaconcentratie van glasdegib verhoogt en daarmee ook het risico op verlenging van het QTc-interval (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, is frequente opvolging met ecg aanbevolen.

Tyrosinekinaseremmers (substraten van CYP3A4)

Verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van voriconazol met tyrosinekinaseremmers gemetaboliseerd door CYP3A4 de plasmaconcentratie van tyrosinekinaseremmers verhoogt en daarmee ook het risico op bijwerkingen. Als gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, zijn een dosisverlaging van de tyrosinekinaseremmer en nauwlettend klinisch toezicht aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Rifabutine (krachtige inductor van CYP450)

Nauwlettende opvolging van tellingen van vol bloed en bijwerkingen van rifabutine (bv. uveïtis) is aanbevolen wanneer rifabutine samen wordt toegediend met voriconazol. Gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine moet vermeden worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol en laag gedoseerd ritonavir (100 mg tweemaal daags) moet vermeden worden tenzij een afweging van de voordelen tegen de risico's voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus is niet aanbevolen omdat verwacht wordt dat voriconazol de concentratie van everolimus beduidend zou verhogen. Momenteel zijn er onvoldoende gegevens om doseringsaanbevelingen te formuleren in deze situatie (zie rubriek 4.5).

Methadon (substraat van CYP3A4)

Frequente opvolging van bijwerkingen en toxiciteit als gevolg van methadon, inclusief verlenging van het QTc-interval, is raadzaam bij gelijktijdige toediening met voriconazol, aangezien de concentratie van methadon kan toenemen na gelijktijdige toediening van voriconazol. Een dosisverlaging van methadon kan nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Kortwerkende opiaten (substraten van CYP3A4)

Een verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten met een vergelijkbare structuur met alfentanil en gemetaboliseerd door CYP3A4 (bv. sufentanil) moet overwogen worden bij gelijktijdige toediening met voriconazol (zie rubriek 4.5). Aangezien de halfwaardetijd van alfentanil 4 keer langer is wanneer alfentanil samen wordt toegediend met voriconazol, en in een onafhankelijke gepubliceerde studie gelijktijdig gebruik van voriconazol met fentanyl leidde tot een toename in de gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ van fentanyl, kan frequente opvolging voor aan opiaten geassocieerde bijwerkingen (inclusief een langere respiratoire opvolgingsperiode) nodig zijn.

Langwerkende opiaten (substraten van CYP3A4)

Een dosisverlaging voor oxycodon en andere langwerkende opiaten gemetaboliseerd door CYP3A4 (bv. hydrocodon) moet overwogen worden bij gelijktijdige toediening met voriconazol. Een frequente opvolging van aan opiaten geassocieerde bijwerkingen kan nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Fluconazol (remmer van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4)

Gelijktijdige toediening van oraal voriconazol en oraal fluconazol leidde tot een significante toename in C_{max} en AUC_T van voriconazol bij gezonde proefpersonen. De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect teniet zouden doen, zijn niet vastgesteld. Controle op bijwerkingen door voriconazol wordt aanbevolen als voriconazol aansluitend aan fluconazol wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen:

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 223 mg natrium per injectieflacon, equivalent aan 11,2% van de WHO-aanbeveling voor de maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Cyclodextrines

Het concentraat voor oplossing voor infusie bevat cyclodextrines (3 200 mg cyclodextrines in elke injectieflacon, equivalent aan 160 mg/ml, zie rubrieken 2 en 6.1) en dit kan de eigenschappen beïnvloeden (zoals toxiciteit) van de werkzame stof en andere geneesmiddelen. Veiligheidsaspecten van cyclodextrines werden bestudeerd tijdens de ontwikkeling en veiligheidsevaluatie van het geneesmiddel.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voriconazol wordt gemetaboliseerd door isozymen CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4 van cytochroom P450 en inhibeert de activiteit ervan. Remmers of inductoren van deze isozymen kunnen de plasmaconcentratie van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen. Het is mogelijk dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen gemetaboliseerd door deze isozymen van CYP450, vooral stoffen gemetaboliseerd door CYP3A4, omdat voriconazol een sterke remmer is van CYP3A4. De toename van de AUC is echter substraatafhankelijk (zie tabel hieronder).

Tenzij anders gespecificeerd, werden de geneesmiddelinteractiestudies verricht bij gezonde volwassen mannelijke patiënten met herhaalde toediening tot de evenwichtstoestand bereikt

werd met oraal voriconazol 200 mg tweemaal daags. Deze resultaten zijn relevant voor andere populaties en toedieningsweg(en).

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met gelijktijdige medicatie die erom bekend staat het QTc-interval te verlengen. Wanneer er ook een mogelijkheid is dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen gemetaboliseerd door isozymen van CYP3A4 (sommige antihistamines, kinidine, cisapride, pimozide en ivabradine), is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd (zie hieronder en rubriek 4.3).

Interactietabel

Interacties tussen voriconazol en andere farmaca worden opgegeven in de tabel hieronder (eenmaal daags "QD", tweemaal daags "b.i.d.", driemaal daags "t.i.d." en niet bekend "NB"). De richting van de pijl voor elke farmacokinetische parameter is gebaseerd op het 90% betrouwbaarheidsinterval van de meetkundig gemiddelde verhouding binnen (\leftrightarrow), onder (\downarrow) of boven (\uparrow) de spreiding van 80-125%. De asterisk (*) geeft een interactie in twee richtingen aan. AUC_T , AUC_t en $AUC_{0-\infty}$ stellen de oppervlakte onder de kromme voor over een doseringsinterval, respectievelijk van tijdstip nul tot het tijdstip met detecteerbare meting en van tijdstip nul tot oneindig.

De interacties in de tabel worden weergegeven in de volgende volgorde: contra-indicaties, interacties die een dosisaanpassing en nauwlettende klinische en/of biologische opvolging vereisen, en tenslotte deze die geen beduidende farmacokinetische interactie veroorzaken, maar wel van klinisch belang kunnen zijn in dit therapeutische domein.

| Geneesmiddel [Interactiemechanisme] | Interactie Meetkundig gemiddelde veranderingen (%) | Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening |
|---|---|--|
| Astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, terfenadine en ivabradine <i>[substraten van CYP3A4]</i> | Hoewel niet bestudeerd, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsades de pointes. | Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) |
| Carbamazepine en langwerkende barbituraten (bv. fenobarbital, mefobarbital) <i>[krachtige inductoren van CYP450]</i> | Hoewel niet bestudeerd, bestaat de kans dat carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentratie van voriconazol significant verlagen. | Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) |
| Efavirenz (een niet-nucleoside reverse transcriptaseremmer) <i>[inductor van CYP450; remmer en substraat van CYP3A4]</i> Efavirenz 400 mg eenmaal daags, samen toegediend met voriconazol 200 mg b.i.d.* Efavirenz 300 mg eenmaal daags, samen toegediend met voriconazol 400 mg b.i.d.* | Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz AUC_T \uparrow 44% Voriconazol C_{max} \downarrow 61% Voriconazol AUC_T \downarrow 77% Vergeleken met efavirenz 600 mg eenmaal daags, Efavirenz C_{max} \leftrightarrow Efavirenz AUC_T \uparrow 17% Vergeleken met voriconazol 200 mg b.i.d., Voriconazol C_{max} \downarrow 23% Voriconazol AUC_T \downarrow 7% | Gebruik van standaarddoses voriconazol met efavirenz in doses van 400 mg eenmaal daags of hoger is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voriconazol mag samen met efavirenz toegediend worden als de onderhoudsdosis van voriconazol verhoogd wordt tot 400 mg b.i.d. en de efavirenz dosis verlaagd tot 300 mg eenmaal daags. Wanneer de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de startdosis van |

| | | |
|---|--|---|
| | | efavirenz opnieuw ingesteld worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4). |
| Moederkoornalkaloïden (bv. ergotamine en dihydroërgotamine) [substraten van CYP3A4] | Hoewel niet bestudeerd, bestaat de kans dat voriconazol de plasmaconcentraties van moederkoornalkaloïden verhoogt en dit kan ergotisme veroorzaken. | Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) |
| Lurasidon [substraat van CYP3A4] | Hoewel niet bestudeerd, is het waarschijnlijk dat voriconazol de plasmaconcentraties van lurasidon significant verhoogt | Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) |
| Naloxegol [substraat van CYP3A4] | Hoewel niet bestudeerd, is het waarschijnlijk dat voriconazol de plasmaconcentraties van naloxegol significant verhoogt | Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) |
| Rifabutine [krachtige inductor van CYP450] 300 mg eenmaal daags 300 mg eenmaal daags (samen toegediend met voriconazol 350 mg b.i.d.)* 300 mg eenmaal daags (samen toegediend met voriconazol 400 mg b.i.d.)* | Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUC_T ↓ 78% Vergeleken met voriconazol 200 mg b.i.d., Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUC_T ↓ 32% Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine AUC_T ↑ 331% Vergeleken met voriconazol 200 mg b.i.d., Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUC_T ↑ 87% | Gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine moet vermeden worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. De onderhoudsdosis van voriconazol mag verhoogd worden tot 5 mg/kg intraveneus b.i.d. of van 200 mg tot 350 mg oraal b.i.d. (100 mg tot 200 mg oraal b.i.d. bij patiënten die minder wegen dan 40 kg) (zie rubriek 4.2). Nauwlettende opvolging van tellingen van volledig bloed en bijwerkingen van rifabutine (bv. uveïtis) is aanbevolen wanneer rifabutine samen wordt toegediend met voriconazol. |
| Rifampicine (600 mg eenmaal daags) [krachtige inductor van CYP450] | Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUC ↓ 96% | Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) |
| Ritonavir (proteaseremmer) [krachtige inductor van CYP450; remmer en substraat van CYP3A4] Hoge dosis (400 mg b.i.d.) Lage dosis (100 mg b.i.d.)* | Ritonavir C_{max} en AUC_T ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC_T ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_T ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC_T ↓ 39% | Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doses ritonavir (400 mg en hoger b.i.d.) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4,3). Gelijktijdige toediening van voriconazol en laag gedoseerd ritonavir (100 mg b.i.d.) moet vermeden worden tenzij een afweging van de voordelen tegen de risico's voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt. |
| Sint-Janskruid | | Gecontra-indiceerd (zie |

| | | |
|--|--|--|
| <p><i>[inductor van CYP450; inductor van P-gp]</i> 300 mg TID (samen toegediend met voriconazol 400 mg eenmalige dosis)</p> | <p>Volgens een onafhankelijke gepubliceerde studie: voriconazol AUC_{0-∞} ↓ 59%</p> | <p>rubriek 4.3)</p> |
| <p>Tolvaptan <i>[substraat van CYP3A]</i></p> | <p>Hoewel niet bestudeerd, is het waarschijnlijk dat voriconazol de plasmaconcentraties van tolvaptan beduidend verhoogt.</p> | <p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p> |
| <p>Venetoclax <i>[substraat van CYP3A]</i></p> | <p>Hoewel niet bestudeerd, is het waarschijnlijk dat voriconazol de plasmaconcentraties van venetoclax beduidend verhoogt.</p> | <p>Gelijktijdige toediening van voriconazol is gecontra-indiceerd bij aanvang en tijdens de dosistitratiefase van venetoclax (zie rubriek 4.3). Dosisverlaging van venetoclax is vereist volgens de instructies in de voorschrijfinformatie voor venetoclax tijdens de stabiele dagelijksedoseringsfase; nauwlettende opvolging voor tekenen van toxiciteit is aanbevolen.</p> |
| <p>Fluconazol (200 mg eenmaal daags) <i>[remmer van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4]</i></p> | <p>Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol AUC_T ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC_T ND</p> | <p>De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect teniet zouden doen, zijn niet vastgesteld. Controle op bijwerkingen door voriconazol wordt aanbevolen als voriconazol aansluitend aan fluconazol wordt gebruikt.</p> |
| <p>Fenytoïne <i>[substraat van CYP2C9 en krachtige inductor van CYP450]</i></p> <p>300 mg eenmaal daags</p> <p>300 mg eenmaal daags (samen toegediend met voriconazol 400 mg b.i.d)*</p> | <p>Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_T ↓ 69%</p> <p>Fenytoïne C_{max} ↑ 67% Fenytoïne AUC_T ↑ 81%</p> <p>Vergeleken met voriconazol 200 mg b.i.d., Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUC_T ↑ 39%</p> | <p>Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne moet vermeden worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Nauwlettende opvolging van plasmaconcentraties van fenytoïne is aanbevolen.</p> <p>Fenytoïne mag samen toegediend worden met voriconazol als de onderhoudsdosis van voriconazol wordt verhoogd tot 5 mg/kg IV b.i.d. of van 200 mg tot 400 mg oraal b.i.d. (100 mg tot 200 mg oraal b.i.d. bij patiënten die minder wegen dan 40 kg) (zie rubriek 4.2).</p> |
| <p>Letermovir <i>[inductor van CYP2C9 en CYP2C19]</i></p> | <p>Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C₁₂ ↓ 51%</p> | <p>Als gelijktijdige toediening van voriconazol met letermovir niet kan worden vermeden, moet er worden toegezien op verlies van werkzaamheid van voriconazol.</p> |
| <p>Flucloxacilline <i>[inductor van CYP450]</i></p> | <p>Er werden beduidend lagere plasmaconcentraties gemeld voor voriconazol.</p> | <p>Als gelijktijdige toediening van voriconazol met flucloxacilline niet kan worden vermeden,</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | | moet er worden toegezien op verlies van werkzaamheid (bv. door therapeutische geneesmiddelbewaking); het kan nodig zijn om de voriconazoldosis te verhogen. |
| Glasdegib [substraat van CYP3A4] | Hoewel niet bestudeerd, bestaat de kans dat voriconazol de plasmaconcentratie van glasdegib verhoogt en daarmee ook het risico op verlenging van het QTc-interval. | Als gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, is frequente opvolging met ecg aanbevolen (zie rubriek 4.4). |
| Tyrosinekinaseremmers (bv. axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [substraten van CYP3A4] | Hoewel niet bestudeerd, kan voriconazol de plasmaconcentraties verhogen van tyrosinekinaseremmers gemetaboliseerd door CYP3A4. | Als gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, is een dosisverlaging van de tyrosinekinaseremmer aanbevolen (zie rubriek 4.4). |
| Anticoagulantia Warfarine (30 mg eenmalige dosis, samen toegediend met 300 mg b.i.d. voriconazol) [substraat van CYP2C9] Andere orale cumarines (bv. fenprocoumon, acenocoumarol) [substraten van CYP2C9 en CYP3A4] | De protrombinetijd nam maximaal met ongeveer een factor twee toe Hoewel niet bestudeerd, kan voriconazol de plasmaconcentraties verhogen van cumarines en dit kan de protrombinetijd verlengen. | Nauwlettende opvolging van protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietests zijn aanbevolen, en de dosis anticoagulantia moet navenant worden aangepast. |
| Ivacaftor [substraat van CYP3A4] | Hoewel niet bestudeerd, bestaat de kans dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van ivacaftor met een hoger risico op bijwerkingen tot gevolg. | Een dosisverlaging van ivacaftor is aanbevolen. |
| Benzodiazepines [substraten van CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg IV eenmalige dosis) Midazolam (7,5 mg oraal eenmalige dosis) Andere benzodiazepinen (bv. triazolam, alprazolam) | Volgens een onafhankelijke gepubliceerde studie: Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7 maal Volgens een onafhankelijke gepubliceerde studie: Midazolam C _{max} ↑ 3,8 maal Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3 maal Hoewel niet bestudeerd, bestaat de kans dat voriconazol plasmaconcentraties verhoogt van benzodiazepinen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en dit kan leiden tot een langdurige sedatie. | Er moet een dosisverlaging van benzodiazepinen overwogen worden. |
| Immunosuppressiva [substraten van CYP3A4] Sirolimus (2 mg, eenmalige dosis) Everolimus [ook substraat van P-gp] | Volgens een onafhankelijke gepubliceerde studie: Sirolimus C _{max} ↑ 6,6 maal Sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 11 maal Hoewel niet bestudeerd, is het waarschijnlijk dat voriconazol de | Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van voriconazol en everolimus is niet aanbevolen omdat |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Ciclosporine (bij stabiele patiënten met een getransplanteerde nier op chronische ciclosporinetherapie)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg eenmalige dosis)</p> | <p>plasmaconcentraties van everolimus beduidend verhoogt.</p> <p>Ciclosporine C_{max} ↑ 13% Ciclosporine $AUC_{0-\infty}$ ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 221%</p> | <p>verwacht wordt dat voriconazol de concentratie van everolimus significant zou verhogen (zie rubriek 4.4).</p> <p>Bij de instelling van voriconazol bij patiënten die al ciclosporine krijgen, is het raadzaam om de ciclosporinedosis te halveren en de ciclosporinespiegel nauwlettend op te volgen. Verhoogde ciclosporinespiegels werden in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Wanneer de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de ciclosporinespiegel nauwlettend worden opgevolgd en de dosis moet zo nodig worden verhoogd.</u></p> <p>Bij de instelling van voriconazol bij patiënten die al tacrolimus krijgen, is het raadzaam om de tacrolimusdosis te verlagen tot een derde van de oorspronkelijke dosis en de tacrolimusspiegel moet nauwlettend worden opgevolgd. Verhoogde tacrolimusspiegels werden in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Wanneer de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de tacrolimusspiegel nauwlettend worden opgevolgd en de dosis moet zo nodig worden verhoogd.</u></p> |
| <p>Langwerkende opiaten <i>[substraten van CYP3A4]</i></p> <p>Oxycodon (10 mg, eenmalige dosis)</p> | <p>Volgens een onafhankelijke gepubliceerde studie: Oxycodon C_{max} ↑ 1,7 maal Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 maal</p> | <p>Een dosisverlaging van oxycodon en andere langwerkende opiaten gemetaboliseerd door CYP3A4 (bv. hydrocodon) moet worden overwogen.</p> <p>Een frequente opvolging van aan opiaten geassocieerde bijwerkingen kan nodig zijn.</p> |
| <p>Methadon (32-100 mg eenmaal daags) <i>[substraat van CYP3A4]</i></p> | <p>R-methadon (actief) C_{max} ↑ 31% R-methadon (actief) $AUC_{0-\infty}$ ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 103%</p> | <p>Frequente opvolging voor bijwerkingen en toxiciteit als gevolg van methadon, inclusief verlenging van het QTc-interval, is aanbevolen. Een dosisverlaging van methadon kan vereist zijn.</p> |
| <p>Niet-steroïde anti-inflammatoire farmaca (NSAID) <i>[substraten van CYP2C9]</i></p> | | <p>Frequente controle op bijwerkingen en toxiciteit van NSAID's wordt aanbevolen. Een dosisverlaging van</p> |

| | | |
|---|--|--|
| 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% | NSAID's kan vereist zijn. |
| Omeprazol (40 mg eenmaal daags)* <i>[remmer van CYP2C19; substraat van CYP2C19 en CYP3A4]</i> | Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_T ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUC_T ↑ 41% Andere protonenpompremmers die substraten zijn van CYP2C19 kunnen ook geïnhibeerd worden door voriconazol en dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. | Er is geen dosisaanpassing van voriconazol aanbevolen. Bij de instelling van voriconazol bij patiënten die al omeprazol krijgen in doses van 40 mg of hoger, is het aanbevolen om de omeprazoldosis te halveren. |
| Orale anticonceptie* <i>[substraat van CYP3A4; remmer van CYP2C19]</i> Norethisteron/ethinyloestradiol (1 mg/0,035 mg eenmaal daags) | Ethinyloestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinyloestradiol AUC_T ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_T ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUC_T ↑ 46% | Opvolging voor bijwerkingen als gevolg van de orale anticonceptie, naast die van voriconazol, is aanbevolen. |
| Kortwerkende opiaten <i>[substraten van CYP3A4]</i> Alfentanil (20 µg/kg eenmalige dosis, met gelijktijdig naloxon) Fentanyl (5 µg/kg eenmalige dosis) | Volgens een onafhankelijke gepubliceerde studie: Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 maal Volgens een onafhankelijke gepubliceerde studie: Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 maal | Een verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten met een vergelijkbare structuur met alfentanil en gemetaboliseerd door CYP3A4 (bv. sufentanil) moet worden overwogen. Langdurige en frequente opvolging voor ademhalingsdepressie en andere aan opiaten geassocieerde bijwerkingen is aanbevolen. |
| Statines (bv. lovastatine) <i>[substraten van CYP3A4]</i> | Hoewel niet klinisch bestudeerd, bestaat de kans dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van statines die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en dit kan leiden tot rhabdomyolyse. | Als gelijktijdige toediening van voriconazol met statines gemetaboliseerd door CYP3A4 niet vermeden kan worden, moet een dosisverlaging van het statine overwogen worden. |
| Sulfonylureumpreparaten (bv. tolbutamide, glipizide, glyburide) <i>[substraten van CYP2C9]</i> | Hoewel niet bestudeerd, bestaat de kans dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van sulfonylureumpreparaten en dit kan hypoglykemie veroorzaken. | Nauwlettende opvolging van bloedglucose is aanbevolen. Een dosisverlaging van sulfonylureumpreparaten moet overwogen worden. |
| Vinca-alkaloïden (bv. vincristine en vinblastine) <i>[substraten van CYP3A4]</i> | Hoewel niet bestudeerd, bestaat de kans dat voriconazol de plasmaconcentraties van vinca-alkaloïden verhoogt en dit kan neurotoxiciteit veroorzaken. | Een dosisverlaging van vinca-alkaloïden moet overwogen worden. |
| Andere hiv-proteaseremmers (bv. saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* <i>[substraten en remmers van CYP3A4]</i> | Niet klinisch bestudeerd. In vitro onderzoeken tonen aan dat voriconazol het metabolisme van hiv-proteaseremmers kan inhiberen en het metabolisme van voriconazol kan ook geïnhibeerd worden | Nauwlettende opvolging voor elk voorval van geneesmiddeltoxiciteit en/of gebrek aan werkzaamheid, en navenante dosisaanpassing |

| | | |
|--|---|--|
| | door hiv-proteaseremmers. | kunnen vereist zijn. |
| Andere non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI) (bv. delavirdine, nevirapine)* [substraten van CYP3A4, remmers of inductoren van CYP450] | Niet klinisch bestudeerd. In vitro onderzoeken tonen aan dat het metabolisme van voriconazol geïnhibeerd zou kunnen worden door NNRTI's en dat voriconazol het metabolisme van NNRTI's kan inhiberen. De bevindingen van het effect van efavirenz op voriconazol wijzen erop dat het metabolisme van voriconazol geïnduceerd zou kunnen worden door een NNRTI. | Nauwlettende opvolging voor elk voorval van geneesmiddeltoxiciteit en/of gebrek aan werkzaamheid, en navenante dosisaanpassing kunnen vereist zijn. |
| Tretinoïne [substraat van CYP3A4] | Hoewel niet bestudeerd, kan voriconazol de tretinoïneconcentratie verhogen en daarmee ook het risico op bijwerkingen (pseudotumor cerebri, hypercalciëmie). | Een dosisaanpassing van tretinoïne is aanbevolen tijdens de behandeling met voriconazol en ook nog na de stopzetting. |
| Cimetidine (400 mg b.i.d.) [niet-specifieke remmer van CYP450 en verhoogt de pH in de maag] | Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUC_T ↑ 23% | Geen dosisaanpassing |
| Digoxine (0,25 mg eenmaal daags) [substraat van P-gp] | Digoxine C_{max} ↔ Digoxine AUC_T ↔ | Geen dosisaanpassing |
| Indinavir (800 mg TID) [remmer en substraat van CYP3A4] | Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_T ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_T ↔ | Geen dosisaanpassing |
| Macroliden Erythromycine (1 g b.i.d.) [remmer van CYP3A4] Azithromycine (500 mg eenmaal daags) | Voriconazol C_{max} en AUC ↔ Voriconazol C_{max} en AUC ↔ Het effect van voriconazol op hetzij erythromycine, hetzij azithromycine is onbekend. | Geen dosisaanpassing |
| Mycofenolzuur (1 g eenmalige dosis) [substraat van UDP-glucuronyltransferase] | Mycofenolzuur C_{max} ↔ Mycofenolzuur AUC_t ↔ | Geen dosisaanpassing |
| Corticosteroiden Prednisolon (60 mg, eenmalige dosis) [substraat van CYP3A4] | Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34% | Geen dosisaanpassing Patiënten op langdurige behandeling met voriconazol en corticosteroiden (inclusief inhalatiecorticosteroiden bv. budesonide en intranasale corticosteroiden) moeten nauwlettend opgevolgd worden voor bijnierschorsdisfunctie, zowel tijdens de behandeling met voriconazol als na de stopzetting (zie rubriek 4.4). |

| | | |
|--|--|----------------------|
| Ranitidine (150 mg b.i.d.) <i>[verhoogt de pH in de maag]</i> | Voriconazol C _{max} en AUC _T ↔ | Geen dosisaanpassing |
|--|--|----------------------|

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van voriconazol bij zwangere vrouwen.

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

Voriconazol mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden als het voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Vrouwen op vruchtbare leeftijd

Vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten altijd een doeltreffende contraceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Borstvoeding

De uitscheiding van voriconazol in de moedermelk werd niet onderzocht. De borstvoeding moet stopgezet worden bij aanvang van de behandeling met voriconazol.

Vruchtbaarheid

In een onderzoek met dieren werden er geen vruchtbaarheidsstoornissen aangetoond bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Voriconazol heeft een matige invloed op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Dit kan de oorzaak zijn van voorbijgaande en omkeerbare veranderingen in het zicht, met vertroebeling, veranderde/versterkte visuele waarneming en/of fotofobie. De patiënten moeten potentieel gevaarlijke activiteiten vermijden, zoals het besturen van voertuigen of de bediening van machines zolang ze deze symptomen ondervinden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij volwassenen is gebaseerd op een geïntegreerde veiligheidsdatabase van meer dan 2 000 patiënten (waaronder 1 603 volwassen patiënten in therapeutische onderzoeken) en nog aanvullend 270 volwassenen in onderzoeken naar profylactisch gebruik. Dit stelt een heterogene populatie voor, die patiënten vertegenwoordigt met hematologische maligniteiten, hiv-geïnfekteerde patiënten met oesofageale candidiasis en resistente schimmelinfecties, niet-neutropenische patiënten met candidemie of aspergillose en gezonde vrijwilligers.

De vaakst gemelde bijwerkingen waren visusstoornissen, koorts, uitslag, braken, misselijkheid, diarree, hoofdpijn, perifeer oedeem, abnormale leverfunctietests, ademnood en buikpijn.

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

Tabel met lijst van bijwerkingen

Aangezien de meeste de studies open van aard waren, worden in de tabel hieronder alle bijwerkingen met causaliteit en hun frequentie categorieën bij 1 873 volwassenen uit

samengevoegde studies naar therapeutisch (1 603) en profylactisch gebruik (270) opgesomd naar systeem/orgaanklassen.

De frequentie categorieën zijn als volgt uitgedrukt: 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 frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst.

Bijwerkingen gemeld bij patiënten die voriconazol kregen:

| Systeem/ orgaanklassen | Zeer vaak $\geq 1/10$ | Vaak $\geq 1/100, < 1/10$ | Soms $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ | Zelden $\geq 1/10\ 000$ $1, < 1/1\ 000$ | Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|--|---|---|--|---|---|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> | | Sinusitis. | Colitis pseudomembra- cea | | |
| <i>Benigne, maligne en ongespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en poliepen)</i> | | | | | Plaveiselcelcarci- noom (ook cutaan SCC in situ, of ziekte van Bowen)*. |
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoenin- gen</i> | | Agranulocytose ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anemie | Beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie. | Diffuse intravasale stolling. | |
| <i>Immuunsysteemaando- eningen</i> | | | Overgevoeligheid. | Anafylactoïd e reactie. | |
| <i>Endocriene aandoeningen</i> | | | Bijnierinsufficiëntie , Hypothyreoïdie. | Hyperthyreo ïdie. | |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornis- sen</i> | Perifeer oedeem. | Hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie. | | | |

| | | | | | |
|---|------------------------------------|---|---|--|--|
| Psychische stoornissen | | Depressie, hallucinatie, angst, slapeloosheid, rusteloosheid, toestand van verwarring. | | | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn. | Convulsies, syncope, tremor, hypertonie ³ , paresthesie, slaperigheid, duizeligheid. | Hersenoedeem, encefalopathie ⁴ , extrapiramidale stoornis ⁵ , perifere neuropathie, ataxie, hypo-esthesie, dysgeusie. | Hepatische encefalopatie, syndroom van Guillain- Barré, nystagmus. | |
| Oogaandoeningen | Visuele stoornis ⁶ . | Retinale bloeding. | Optische zenuwstoornis ⁷ , papilloedeem ⁸ , rollende ogen, diplopie, scleritis, blefaritis. | Optische atrofie, corneale opaciteit. | |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | | Hypoacusis, duizeligheid, oorsuizen. | | |
| Hartaandoeningen | | Supraventriculaire aritmie, tachycardie, bradycardie. | Ventrikelfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, ventrikeltachycardie, verlengd QT- interval op het ecg, supraventriculaire tachycardie. | Torsades de pointes, volledig atrioventricu- lair blok, bundeltak- blok, nodaal ritme | |
| Bloedvataandoeningen | | Hypotensie, flebitis. | Tromboflebitis, lymfangitis. | | |

| | | | | | |
|--|---|---|---|--|---|
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Ademnood ⁹ . | Acuut ademnoodsyndroom, longoedeem | | | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Diarree, braken, buikpijn, misselijkheid. | Cheilitis, dyspepsie, obstipatie, gingivitis. | Peritonitis, pancreatitis, gezwollen tong, duodenitis, gastro-enteritis, glossitis. | | |
| Lever- en galaandoeningen | Abnormale leverfunctietests | geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis ¹⁰ | Leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiase. | | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Uitslag. | Dermatitis exfoliativa, alopecia, maculo-papulaire uitslag, jeuk, erytheem. | syndroom van Stevens-Johnson ⁸ , fototoxiciteit, purpura, netelroos, allergische dermatitis, papulaire uitslag, maculaire uitslag, eczeem. | syndroom van Lyell ⁸ , Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁸ , angio-oedeem, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmiddeluitslag. | Cutane lupus erythematosus*, efelides*, lentigo*. |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | Rugpijn. | Artritis. | | Periostitis*. |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | Acuut nierfalen, Hematurie. | Necrose van niertubules, proteinurie, nefritis. | | |

| | | | | | |
|--|----------|--|--|--|--|
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Pyrexie. | Pijn in de borstkas, gezichtsoedeem ¹¹ , asthenie, rillingen. | Reactie op de toedieningsplaats van het infuus, griepachtige aandoening. | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde creatininespiegel in het bloed. | Stijging in bloedureumwaarden, Stijging in bloedcholesterolwaarden. | | |

* Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen.

¹ Ook febriële neutropenie en neutropenie.

² Ook immuuntrombocytopenische purpura.

³ Ook nekstijfheid en tetanie.

⁴ Ook hypoxisch-ischemische encefalopathie en metabolische encefalopathie.

⁵ Ook acathisie en parkinsonisme.

⁶ Zie alinea "Visusstoornissen" in rubriek 4.8.

⁷ Langdurige optische neuritis werd gemeld na het in de handel brengen. Zie rubriek 4.4.

⁸ Zie rubriek 4.4.

⁹ Ook dyspneu en dyspneu bij inspanning.

¹⁰ Ook door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel, toxische hepatitis, hepatocellulair letsel en hepatotoxiciteit.

¹¹ Toxisch periorbitaal oedeem, oedeem aan de lippen, en mondoedeem.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Visusstoornissen

In klinische experimenten kwamen met voriconazol de volgende bijwerkingen zeer vaak voor: visusstoornissen (waaronder troebel zicht, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, kleurenblindheid, cyanopsie, oogaandoeningen, halozicht, nachtblindheid, oscillopsie, fotopsie, scintillerend scotoom, verminderde gezichtsscherpte, visuele lichtversterking, gezichtsvelddefecten, glasvochtstroebelings en xanthopsie). Deze visusstoornissen waren van voorbijgaande aard en volledig omkeerbaar. De meeste verdwenen spontaan binnen 60 minuten en er werden geen klinisch significante langdurige oogstoornissen waargenomen. Er waren tekenen van verzwakking bij herhaalde doses voriconazol. De visusstoornissen waren over het algemeen mild, gaven zelden aanleiding tot stopzetting en waren niet geassocieerd met langdurige sequelae. Visusstoornissen kunnen het gevolg zijn van hogere plasmaconcentraties en/of doses.

Het werkingsmechanisme is onbekend, hoewel de locatie van de werking zeer waarschijnlijk in de retina ligt. In een studie met gezonde vrijwilligers naar de weerslag van voriconazol op het retinaal functioneren, nam de amplitude in het electroretinogram (ERG) af door voriconazol. Het ERG meet elektrische stroompjes in de retina. De veranderingen in ERG evolueerden niet in de 29 dagen van de behandeling en waren volledig omkeerbaar na stopzetting van voriconazol.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van langdurige visuele ongewenste voorvallen (zie rubriek 4.4).

Dermatologische reacties

Dermatologische reacties kwamen zeer vaak voor bij patiënten behandeld met voriconazol in klinische experimenten, maar deze patiënten hadden ernstige onderliggende aandoeningen en kregen meerdere geneesmiddelen tegelijk. De meeste uitslag was van lichte tot matige ernst. Patiënten kregen ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder Stevens-Johnson-

syndroom (SJS) (soms), syndroom van Lyell (TEN) (zelden), geneesmiddelreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zelden) en erythema multiforme (zelden) tijdens de behandeling met voriconazol (zie rubriek 4.4).

Als een patiënt uitslag krijgt, moet deze nauwlettend worden opgevolgd en als het letsel evolueert, moet de behandeling met voriconazol stopgezet worden. Overgevoeligheidsreacties voor licht zoals efelides, lentigo en actinische keratose werden gemeld, vooral tijdens langdurige therapie (zie rubriek 4.4).

Er zijn meldingen van plaveiselcelcarcinoom van de huid (waaronder cutane SCC in situ of ziekte van Bowen) bij patiënten die langdurig werden behandeld met voriconazol; het mechanisme ervan werd nog niet opgehelderd (zie rubriek 4.4).

Leverfunctietests

De algemene incidentie van verhoogde transaminasewaarden $> 3 \times \text{ULN}$ (dat niet noodzakelijk een ongewenst voorval omvat) in het klinische programma met voriconazol was 18,0% (319/1 768) bij volwassenen en 25,8% (73/283) bij pediatrische patiënten die voriconazol kregen voor therapeutisch en profylactisch gebruik samen. Leverfunctietestafwijkingen kunnen gepaard gaan met hogere plasmaconcentraties en/of doses. De meeste abnormale leverfunctietests verdwenen tijdens de behandeling zonder dosisaanpassing of na een dosisaanpassing, of zelfs stopzetting van de behandeling.

Voriconazol werd geassocieerd met gevallen van ernstige levertoxiciteit bij patiënten met andere ernstige onderliggende aandoeningen. Dit omvatte gevallen van geelzucht, hepatitis en leverfalen die leidden tot de dood (zie rubriek 4.4).

Reacties in verband met het infuus

Tijdens infusie van de intraveneuze toedieningsvorm van voriconazol bij gezonde proefpersonen zijn anafylactoïde reacties opgetreden, inclusief opvliegers, koorts, transpireren, tachycardie, borstbeklemming, dyspneu, flauwte, misselijkheid, jeuk en uitslag. De symptomen traden onmiddellijk op na de start van de infusie (zie rubriek 4.4).

Profylaxe

In een open, vergelijkende, multicentrische studie ter vergelijking van voriconazol en itraconazol als primaire profylaxe bij volwassen en adolescente allogene receptoren van een HSCT zonder voorafgaande aangetoonde of waarschijnlijke IFI, werd permanente stopzetting van voriconazol als gevolg van bijwerkingen gemeld bij 39,3% van de patiënten t.o.v. 39,6% van de patiënten in de itraconazolarm. Tijdens de behandeling optredende hepatische bijwerkingen leidden tot permanente stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel voor 50 patiënten (21,4%) behandeld met voriconazol en voor 18 patiënten (7,1%) behandeld met itraconazol.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van voriconazol werd onderzocht bij 288 pediatrische patiënten van 2 tot < 12 jaar (169) en 12 tot < 18 jaar (119) die voriconazol kregen voor profylactisch (183) en therapeutisch gebruik (105) in klinische experimenten. De veiligheid van voriconazol werd ook onderzocht bij 158 aanvullende pediatrische patiënten van 2 tot < 12 jaar in programma's voor gebruik in schrijnende gevallen. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van voriconazol in de pediatrische populatie vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Er was echter een trend waar te nemen van een hogere frequentie van verhoogde leverenzymwaarden, gemeld als ongewenste voorvallen in klinische studies bij pediatrische patiënten ten opzichte van volwassenen (14,2% verhoogde transaminasewaarden bij kinderen vergeleken met 5,3% bij volwassenen). Gegevens verkregen na het in de handel brengen wijzen erop dat er meer huidreacties (vooral erytheem) zouden optreden in de pediatrische populatie dan bij volwassenen. Bij de 22 patiënten jonger dan 2 jaar die voriconazol kregen in een programma voor schrijnende gevallen, werden de volgende bijwerkingen gemeld (waarvoor een verband met voriconazol niet kon worden uitgesloten): gevoeligheid voor licht (1), aritmie (1),

pancreatitis (1), stijging in bloedbilirubinewaarden (1), stijging in leverenzymwaarden (1), uitslag (1) en papilloedeem (1). Er zijn na het in de handel brengen meldingen geweest van pancreatitis bij pediatrische 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

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – www.fagg.be

website: www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail: adr@fagg.be.

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

In klinische experimenten waren er 3 gevallen van accidentele overdosering. Deze traden allemaal op bij pediatrische patiënten, die tot vijf keer de aanbevolen intraveneuze dosis van voriconazol hadden gekregen. Eén enkele bijwerking van fotofobie met een duur van 10 minuten werd gemeld.

Er is geen antidotum bekend tegen voriconazol.

Voriconazol wordt bij hemodialyse geklaard met 121 ml/min. De intraveneuze draagstof SBECD wordt bij hemodialyse geklaard met 55 ml/min. In geval van een overdosis kan hemodialyse helpen om voriconazol en SBECD uit het lichaam te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Voriconazol is een triazolantimycoticum. Het primaire werkingsmechanisme van voriconazol is de remming van de door het fungaal cytochroom P450 gemedieerde 14- α -lanosteroldemethylering, een essentiële stap in de mycotische ergosterolbiosynthese. De accumulatie van 14 α -methylsterolen correleert met het daaropvolgende verlies van ergosterol in het mycotische celmembraan en kan verantwoordelijk zijn voor de antimycotische werking van voriconazol. Er is aangetoond dat voriconazol selectiever is voor cytochroom P450-enzymen van schimmels dan voor verschillende cytochroom P450-enzymssystemen van zoogdieren.

Farmacokinetische/farmacodynamische verhouding

In 10 therapeutische studies was de mediaan voor de gemiddelde en maximale plasmaconcentraties bij individuele patiënten in de studies respectievelijk 2 425 ng/ml (interkwartielspanning 1 193 tot 4 380 ng/ml) en 3 742 ng/ml (interkwartielspanning 2 027 tot 6 302 ng/ml). Er werd geen positief verband gevonden tussen de gemiddelde, maximale of minimale plasmaconcentratie van voriconazol en de werkzaamheid in therapeutische studies en dit verband werd niet onderzocht in studies naar profylactisch gebruik.

De farmacokinetische-farmacodynamische analyses van gegevens uit klinische experimenten identificeerden positieve associaties tussen de plasmaconcentraties van voriconazol en zowel leverfunctietestafwijkingen als visusstoornissen. Dosisaanpassingen werden niet onderzocht

in studies naar profylactisch gebruik.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In vitro vertoont voriconazol een breed spectrum antimycotische activiteit met antimycotische activiteit tegen *Candida*-soorten (ook fluconazolresistente *C. krusei* en resistente stammen van *C. glabrata* en *C. albicans*) en fungicide activiteit tegen alle geteste *Aspergillus*-soorten. Bovendien vertoont voriconazol *in vitro* fungicide activiteit tegen nieuwe mycotische pathogenen, waaronder *Scedosporium* of *Fusarium* die beperkt gevoelig zijn voor de bestaande antimycotica.

De klinische werkzaamheid gedefinieerd als partiële of complete respons, werd aangetoond voor *Aspergillus* spp. inclusief *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., inclusief *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*; en beperkte aantallen van *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, en *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., inclusief *S. apiospermum*, *S. prolificans*; en *Fusarium* spp.

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

In vitro activiteit tegen klinische isolaten werd waargenomen voor *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. en *Histoplasma capsulatum*, waarbij de meeste stammen geïnhibeerd worden door voriconazolconcentraties in het bereik van 0,05 tot 2 µg/ml.

De *in vitro* activiteit tegen de volgende pathogenen is aangetoond, maar het klinische belang is nog onbekend: *Curvularia* spp. en *Sporothrix* spp.

Breekpunten

Specimens voor schimmelkweken en andere relevante laboratoriumstudies (serologie, histopathologie) moeten afgenomen worden vóór de behandeling om de verantwoordelijke organismen te isoleren en identificeren. De behandeling kan beginnen voordat de resultaten van de kweken en andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn; maar zodra de uitslagen bekend zijn, moet de anti-infectieuze behandeling daaraan worden aangepast.

De soorten die het vaakst betrokken zijn bij humane infecties omvatten *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* en *C. krusei*, die allemaal gewoonlijk minimale inhiberende concentraties (MIC's) vertonen onder 1 mg/l voor voriconazol.

De *in vitro* activiteit van voriconazol tegen *Candida*-soorten is echter niet uniform. Meer specifiek zijn voor *C. glabrata* de MIC's van voriconazol voor fluconazolresistente isolaten proportioneel hoger dan die van fluconazolgevoelige isolaten. Daarom moet er absoluut geprobeerd worden om de precieze *Candida*-soort te bepalen. Als antimycotische gevoeligheidstesten beschikbaar zijn, kunnen de resultaten voor de MIC geïnterpreteerd worden met behulp van de breekpuntcriteria vastgesteld door het Europees Comité voor antimicrobiële gevoeligheidstesten (EUCAST).

Breekpunten volgens EUCAST

| Candida- en Aspergillus-soorten | Minimaal Inhiberende Concentratie (MIC) breekpunt (mg/l) |
|---------------------------------|--|
|---------------------------------|--|

| | ≤ S (Gevoelig) | > R (Resistent) |
|---|-------------------------|-----------------|
| <i>Candida albicans</i> ¹ | 0,06 | 0,25 |
| <i>Candida dubliniensis</i> ¹ | 0,06 | 0,25 |
| <i>Candida glabrata</i> | Onvoldoende bewijs (OB) | OB |
| <i>Candida krusei</i> | OB | OB |
| <i>Candida parapsilosis</i> ¹ | 0,125 | 0,25 |
| <i>Candida tropicalis</i> ¹ | 0,125 | 0,25 |
| <i>Candida guilliermondii</i> ² | OB | OB |
| Niet-soortafhankelijke breekpunten voor <i>Candida</i> ³ | OB | OB |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴ | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus nidulans</i> ⁴ | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus flavus</i> | OB ⁵ | OB ⁵ |
| <i>Aspergillus niger</i> | OB ⁵ | OB ⁵ |
| <i>Aspergillus terreus</i> | OB ⁵ | OB ⁵ |
| Niet-speciesafhankelijke breekpunten* ⁶ | OB ⁵ | OB ⁵ |

¹ Stammen met MIC-waarden boven het S/I (Susceptible/Intermediate) breekpunt zijn zeldzaam of nog niet gemeld. De identificatie en antimycotische gevoeligheidstests op dergelijke isolaten moeten worden herhaald en als het resultaat bevestigd wordt, moet het isolaat naar een referentielaboratorium gestuurd worden. Tot er aanwijzingen zijn voor klinische respons voor bevestigde isolaten met een MIC boven het huidige resistentiebreekpunt, moeten ze vermeld worden als resistent. Een klinische respons van 76% werd bereikt bij infecties veroorzaakt door de hieronder opgesomde soorten wanneer de MIC's lager waren dan of gelijk aan de epidemiologische afkapwaarden. Daarom worden wild type populaties van *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis* beschouwd als gevoelig.

² De epidemiologische afkapwaarden (ECOFF's) voor deze soorten zijn over het algemeen hoger dan voor *C. albicans*.

³ Niet-speciësaafhankelijke breekpunten werden hoofdzakelijk bepaald op basis van farmacokinetische/farmacodynamische gegevens en zijn onafhankelijk van de MIC-distributies van specifieke *Candida*-soorten. Deze mogen uitsluitend gebruikt worden voor organismen die geen specifiek breekpunt hebben.

⁴ Technische onzekerheid (ATU, Area of technical uncertainty) is 2. Melden als R met de volgende opmerking: "In sommige klinische situaties (niet-invasieve infecties) kan voriconazol gebruikt worden op voorwaarde dat een voldoende hoge blootstelling is verzekerd".

⁵ De ECOFF's voor deze soorten zijn over het algemeen twee verdunningsstappen hoger dan voor *A. fumigatus*.

⁶ Niet-speciesafhankelijke breekpunten werden niet bepaald.

Klinische ervaring

Geslaagde uitkomst is in deze rubriek gedefinieerd als volledig of partiële respons.

Aspergillus-infecties – werkzaamheid bij aspergillosepatiënten met een slechte prognose

Voriconazol vertoont *in vitro* fungicide activiteit tegen *Aspergillus* spp. De werkzaamheid en het overlevingsvoordeel van voriconazol t.o.v. conventioneel amfotericine B bij de primaire behandeling van acute invasieve aspergillose werd aangetoond in een open, gerandomiseerde, multicentrische studie bij 277 immuungecompromiteerde patiënten behandeld gedurende 12 weken. Voriconazol werd intraveneus toegediend met een oplaaddosis van 6 mg/kg om de 12 uur gedurende de eerste 24 uur, gevolgd door een onderhoudsdosis van 4 mg/kg om de 12 uur gedurende minstens 7 dagen. De therapie kon dan overschakelen naar de orale toedieningsvorm met een dosis van 200 mg om de 12 uur. De mediane duur van de IV voriconazoltherapie was 10 dagen (spreiding 2-85 dagen). Na de IV voriconazoltherapie bedroeg de mediane therapieduur met oraal voriconazol 76 dagen (spreiding 2-232 dagen).

Er werd een bevredigende algemene respons waargenomen (volledig of partieel verdwijnen van alle toe te schrijven symptomen, tekenen, radiografische/bronchoscopische afwijkingen aanwezig bij aanvang) bij 53% van de met voriconazol behandelde patiënten, vergeleken met 31% van de patiënten behandeld met de comparator. Het overlevingspercentage na 84 dagen was voor voriconazol statistisch significant hoger dan dat voor de comparator en er werd een klinisch en statistisch significant voordeel aangetoond ten gunste van voriconazol voor zowel de tijd tot overlijden als de tijd tot stopzetting wegens toxiciteit.

Dit onderzoek bevestigde de bevindingen uit een eerder, prospectief opgezette studie waar er een positieve uitkomst was bij patiënten met risicofactoren voor een slechte prognose, inclusief graft-versus-hostziekte, en in het bijzonder, herseninfecties (normaal geassocieerd met een mortaliteit van nagenoeg 100%).

De studies omvatten cerebrale, sinus-, pulmonale en verspreide aspergillose bij patiënten met beenmerg- en vasteorgaantransplantaties, hematologische maligniteiten, kanker en aids.

Candidemie bij niet-neutropenische patiënten

De werkzaamheid van voriconazol vergeleken met het behandelingsschema van amfotericine B gevolgd door fluconazol in de primaire behandeling van candidemie werd aangetoond in een open, vergelijkende studie. Er werden 370 niet-neutropenische patiënten (ouder dan 12 jaar) met gedocumenteerde candidemie opgenomen in het onderzoek, van wie er 248 werden behandeld met voriconazol. In de voriconazolgroep hadden er 9 en in de groep met amfotericine B gevolgd door fluconazol 5 patiënten ook een mycologisch bewezen infectie in de diepe weefsels.

Patiënten met nierfalen werden uitgesloten uit deze studie. De mediane behandelingsduur was 15 dagen in beide behandelingsarmen. In de primaire analyse werd een succesvolle respons beoordeeld door een voor het studiegeneesmiddel geblindeerd gegevenstoezichtsc comité (Data Review Committee, DRC). Deze succesvolle respons was gedefinieerd als verdwijnen/verbeteren van alle klinische tekenen en symptomen van infectie met uitroeiing van *Candida* uit het bloed en de geïnfecteerde diepe weefsels 12 weken na het einde van therapie (EOT). Patiënten die 12 weken na EOT geen evaluatie ondergingen, werden geregistreerd als falingen. In deze analyse werd een succesvolle respons waargenomen bij 41% van de patiënten in beide behandelingsarmen.

In een secundaire analyse met evaluaties door het DRC op het laatste evalueerbare tijdstip (EOT, of 2, 6 of 12 weken na EOT) vertoonden voriconazol en het behandelingsschema van amfotericine B gevolgd door fluconazol respectievelijke succesvolle responspercentages van 65% en 71%.

De volgende tabel geeft de evaluatie weer van de onderzoeker van een succesvolle uitkomst op elk van deze tijdstippen.

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

Ernstige refractaire infecties met *Candida*

Het onderzoek omvatte 55 patiënten met ernstige refractaire systemische *Candida*-infecties (inclusief candidemie, verspreid en andere invasieve candidiasis) waartegen eerdere antimycotische behandelingen, vooral met fluconazol, ondoeltreffend waren gebleken. Een succesvolle respons werd waargenomen bij 24 patiënten (15 volledige, 9 partiële reacties). Bij fluconazolresistente niet-*albicans*-soorten werd een geslaagde uitkomst waargenomen bij 3/3 infecties met *C. krusei* (volledige respons) en 6/8 infecties met *C. glabrata* (5 volledige, 1 partiële respons). De klinische werkzaamheidsgegevens werden ondersteund door beperkte gevoeligheidsgegevens.

Infecties met *Scedosporium* en *Fusarium*

Voriconazol bleek doeltreffend tegen de volgende zeldzame mycotische pathogenen:

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

Fusarium spp.: Zeven (3 complete, 4 partiële respons) van de 17 patiënten werden met succes behandeld met voriconazol. Van deze 7 patiënten hadden er 3 een ooginfectie, 1 een sinusinfectie, en 3 hadden een verspreide infectie. Vier aanvullende patiënten met fusariosis hadden een infectie veroorzaakt door verschillende organismen; 2 van hen hadden een succesvolle uitkomst.

De meeste patiënten die met voriconazol werden behandeld tegen de hierboven genoemde zeldzame infecties waren intolerant of resistent voor eerdere antimycotische behandelingen.

Primaire profylaxe van invasieve schimmelinfecties – Werkzaamheid bij receptoren van een HSCT zonder eerdere aangetoonde of waarschijnlijke IFI

Voriconazol werd vergeleken met itraconazol als primaire profylaxe in een open, vergelijkende, multicentrische studie met volwassen en adolescenten allogene receptoren van een HSCT zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI. Succes werd gedefinieerd als het vermogen om de bestudeerde geneesmiddelpfylaxe 100 dagen na de HSCT vol te houden (zonder > 14 dagen te stoppen) en te overleven zonder aangetoonde of waarschijnlijke IFI gedurende 180 dagen na de HSCT. De aangepaste intent-to-treat (mITT) -groep omvatte 465 allogene receptoren van een HSCT waarvan 45% van de patiënten AML hadden. Van alle patiënten volgde 58% een myeloablatieve voorbehandeling. De profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel werd onmiddellijk na de HSCT opgestart: 224 kregen voriconazol en 241 kregen itraconazol. De mediane duur van de profylaxe met het onderzoeksgeneesmiddel was 96 dagen voor voriconazol en 68 dagen voor itraconazol in de mITT-groep.

De tabel hieronder geeft de succespercentages en andere secundaire eindpunten weer:

| Onderzoekseindpunten | Voriconazol (N=224) | Itraconazol (N = 241) | Vershil in percentages en 95% betrouwbaarheidsinterval (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 ** |
| Voltooide ten minste 100 dagen van profylaxe met het onderzoeksgeneesmiddel | 120 (53,6%) | 94 (39,0%) | 14,6% (5,6%, 23,5%) | 0,0015 |
| Overleefde op dag 180 | 184 (82,1%) | 197 (81,7%) | 0,4% (-6,6%, 7,4%) | 0,9107 |
| Ontwikkelde aangetoonde of waarschijnlijke IFI op dag 180 | 3 (1,3%) | 5 (2,1%) | -0,7% (-3,1%, 1,6%) | 0,5390 |
| Ontwikkelde aangetoonde of waarschijnlijke IFI op dag 100 | 2 (0,9%) | 4 (1,7%) | -0,8% (-2,8%, 1,3%) | 0,4589 |
| Ontwikkelde aangetoonde of waarschijnlijke IFI tijdens gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel | 0 | 3 (1,2%) | -1,2% (-2,6%, 0,2%) | 0,0813 |

* Primair eindpunt van het onderzoek

** Verschil in percentages, 95% BI en p-waarden verkregen na aanpassing voor randomisatie

Het percentage doorbraak-IFI op dag 180 en het primaire eindpunt van het onderzoek, namelijk succes op dag 180, respectievelijk voor patiënten met AML en myeloablatieve conditionering, wordt weergegeven in de tabel hieronder:

AML

| Onderzoekseindpunten | Voriconazol (N=98) | Itraconazol (N=109) | Vershil in percentages en 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|--|
| Doorbraak IFI – Dag 180 | 1 (1,0%) | 2 (1,8%) | -0,8% (-4,0%, 2,4%) ** |
| Geslaagd op dag 180 * | 55 (56,1%) | 45 (41,3%) | 14,7% (1,7%, 27,7%) *** |

* Primair eindpunt van de studie

** Met een marge van 5% is niet-inferioriteit aangetoond

*** Verschil in percentages, 95% BI verkregen na aanpassing voor randomisatie

Myeloablatieve conditioneringsschema's

| Onderzoekseindpunten | Voriconazol (N=125) | Itraconazol (N=143) | Vershil in percentages en 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) |
|----------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Doorbraak-IFI – Dag 180 | 2 (1,6%) | 3 (2,1%) | -0,5% (-3,7%, 2,7%) ** |
| Geslaagd op dag 180* | 70 (56,0%) | 53 (37,1%) | 20,1% (8,5%, 31,7%)*** |

* Primair eindpunt van de studie

** Met een marge van 5% is niet-inferioriteit aangetoond

*** Verschil in percentages, 95% BI verkregen na aanpassing voor randomisatie

Secundaire profylaxe van IFI – Werkzaamheid bij receptoren van een HSCT met eerdere aangetoonde of waarschijnlijke IFI

Voriconazol werd onderzocht voor secundaire profylaxe in een open, niet-vergelijkende, multicentrische studie met volwassen allogene receptoren van een HSCT met eerdere aangetoonde of waarschijnlijke IFI. Het primaire eindpunt was het percentage van bewezen en waarschijnlijke gevallen van IFI tijdens het eerste jaar na de HSCT. De mITT-groep omvatte 40 patiënten met eerdere IFI, waaronder 31 met aspergillose, 5 met candidiasis, en 4 met andere IFI. De mediane duur van de profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel was 95,5 dagen in de mITT-groep.

Aangetoonde of waarschijnlijke IFI's deden zich voor bij 7,5% (3/40) van de patiënten tijdens het eerste jaar na de HSCT, inclusief één candidemie, één scedosporiose (beide terugval van een eerdere IFI), en één zygomycose. Het overlevingspercentage op dag 180 was 80,0% (32/40) en na 1 jaar 70,0% (28/40).

Duur van de behandeling

In klinische onderzoeken kregen 705 patiënten voriconazol langer dan 12 weken, waarvan 164 patiënten meer dan 6 maanden.

Pediatrische patiënten

Er werden 53 pediatrische patiënten van 2 tot < 18 jaar behandeld met voriconazol in twee prospectieve, open, niet-vergelijkende, multicentrische klinische onderzoeken. Voor één studie werden er 31 patiënten gerekruteerd met mogelijke, bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose (IA), onder wie 14 patiënten met bewezen of waarschijnlijke IA en deze werden opgenomen in de werkzaamheidsanalyses met de mITT-groep. Voor de tweede studie werden 22 patiënten gerekruteerd met invasieve candidiasis waaronder candidemie (ICC) en oesofageale candidiasis (EC) die ofwel primaire ofwel reddingstherapie vereisten, van wie er 17 werden opgenomen in de werkzaamheidsanalyses met de mITT-groep. Voor patiënten met IA bedroeg de algemene respons na 6 weken 64,3% (9/14), het algemene responspercentage was 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 algemene responspercentage bij EOT 85,7% (6/7) en voor patiënten met EC 70% (7/10). Het algemene succespercentage (ICC en EC gecombineerd) 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 onderzoeken naar het QTc-interval

Een placebogecontroleerde, gerandomiseerde, gekruiste studie met een eenmalige dosis, ter evaluatie van het effect op het QTc-interval bij gezonde vrijwilligers werd verricht met drie orale doses voriconazol en ketoconazol. De naar placebo aangepaste gemiddelde maximale verlenging van QTc ten opzichte van het begin na 800, 1 200 en 1 600 mg voriconazol bedroeg respectievelijk 5,1, 4,8 en 8,2 msec, en 7,0 msec voor ketoconazol 800 mg. In geen enkele groep had er een patiënt een QTc-verlenging \geq 60 msec ten opzichte van het begin. Geen enkele patiënt ondervond een interval langer dan de potentieel klinisch relevante grens van 500 msec.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van voriconazol werden gekarakteriseerd bij gezonde proefpersonen, speciale populaties en patiënten. Tijdens orale toediening van 200 mg of 300 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen aan risicopatiënten voor aspergillose (voornamelijk patiënten met maligne neoplasmata van lymfatisch of hematopoëtisch weefsel), strookten de waargenomen farmacokinetische kenmerken van snelle en consistente absorptie, stapeling en niet-lineaire

farmacokinetiek met die waargenomen bij gezonde proefpersonen.

De farmacokinetiek van voriconazol is niet-lineair als gevolg van de saturatie van het metabolisme. De waargenomen blootstelling stijgt meer dan proportioneel met een stijgende dosis. Volgens schattingen zou een verhoging van de orale dosis van 200 mg tweemaal daags tot 300 mg tweemaal daags gemiddeld leiden tot een toename met een factor 2,5 in de blootstelling (AUC_T). De orale onderhoudsdosis van 200 mg (of 100 mg voor patiënten die minder wegen dan 40 kg) levert een blootstelling aan voriconazol op die vergelijkbaar is met 3 mg/kg IV. Een orale onderhoudsdosis van 300 mg (of 150 mg voor patiënten die minder wegen dan 40 kg) levert een blootstelling op die vergelijkbaar is met die van 4 mg/kg IV. Wanneer de aanbevolen intraveneuze of orale oplaaddosisschema's worden ingesteld, worden plasmaconcentraties die de evenwichtstoestand benaderen, bereikt binnen de eerste 24 uur na de toediening. Zonder de oplaaddosis treedt stapeling op bij tweemaal daagse herhaalde toediening en de plasmatische evenwichtsconcentratie van voriconazol wordt bij de meeste patiënten bereikt tegen dag 6.

Absorptie

Voriconazol wordt snel en bijna helemaal geabsorbeerd na orale toediening, en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) wordt 1-2 uur na toediening van de dosis bereikt. De absolute biobeschikbaarheid van voriconazol na orale toediening is geschat op 96%. Wanneer herhaalde doses van voriconazol worden toegediend met vetrijke maaltijden, nemen de C_{max} en AUC_T respectievelijk af met 34% en 24%. De absorptie van voriconazol wordt niet beïnvloed door pH-veranderingen in de maag.

Distributie

Het distributievolume bij evenwicht voor voriconazol wordt geschat op 4,6 l/kg, wat wijst op een verregaande distributie in de weefsels. Naar schatting bindt 58% aan eiwitten.

Monsters van cerebrospinaal vocht van acht patiënten in een programma voor gebruik in schrijnende gevallen toonde detecteerbare voriconazolconcentraties aan voor alle patiënten.

Biotransformatie

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat voriconazol gemetaboliseerd wordt door isozymen CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4 van hepatisch cytochroom P450.

De farmacokinetiek van voriconazol heeft een hoge interindividuele variabiliteit.

Uit in vivo studies blijkt dat CYP2C19 significant betrokken is bij het metabolisme van voriconazol. Dit enzym vertoont een genetisch polymorfisme. Zo is naar verwachting 15-20% van de Aziatische populaties een slechte metaboliseerder. Voor Kaukasiërs en zwarten bedraagt de prevalentie van slechte metaboliseerders 3-5%. Studies met Kaukasische en Japanse gezonde patiënten hebben aangetoond dat slechte metaboliseerders gemiddeld een 4 keer hogere blootstelling hebben aan voriconazol (AUC_T) dan homozygote verregaande metaboliseerders. Patiënten die heterozygoot verregaand metaboliseerder zijn, hebben gemiddeld een 2 keer hogere blootstelling aan voriconazol dan homozygote verregaande metaboliseerders.

De voornaamste metaboliet van voriconazol is het N-oxide, dat 72% uitmaakt van de circulerende radioactief gemerkte metabolieten in het plasma. Deze metaboliet heeft een minimale antimycotische activiteit en draagt niet bij aan de algemeen werkzaamheid van voriconazol.

Eliminatie

Voriconazol wordt geëlimineerd via het levermetabolisme. Minder dan 2% van de dosis wordt in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine.

Na toediening van een radioactief gemerkte dosis van voriconazol wordt ongeveer 80% van

de radioactiviteit in de urine teruggevonden na herhaalde intraveneuze toediening en 83% in de urine na herhaalde orale toediening. Het merendeel (> 94%) van de totale radioactiviteit wordt uitgescheiden in de eerste 96 uur na zowel orale als intraveneuze toediening.

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

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Geslacht

In een studie met herhaalde orale doses waren de C_{max} en AUC_T voor gezonde jonge vrouwen respectievelijk 83% en 113% groter dan bij gezonde jonge mannen (18-45 jaar). In hetzelfde onderzoek werden er geen significante verschillen in C_{max} en AUC_T waargenomen tussen gezonde bejaarden mannen en gezonde bejaarde vrouwen (≥ 65 jaar).

In het klinische programma werd de dosis niet aangepast op basis van het geslacht. Het waargenomen veiligheidsprofiel en de plasmaconcentraties waren vergelijkbaar bij mannen en vrouwen. Daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast op basis van het geslacht.

Ouderen

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

In de therapeutische studies werd de dosis niet aangepast op de basis van de leeftijd. Er werd een verband waargenomen tussen de plasmaconcentratie en de leeftijd. Het veiligheidsprofiel van voriconazol was bij jonge en bejaarde patiënten vergelijkbaar en daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast voor bejaarden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De aanbevolen doses zijn bij kinderen en adolescente patiënten gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse van gegevens verkregen van 112 immuungecompromiteerde pediatrie patiënten van 2 tot <12 jaar en 26 immuungecompromiteerde adolescente patiënten van 12 tot <17 jaar. Herhaalde intraveneuze toediening van 3, 4, 6, 7 en 8 mg/kg tweemaal daags en herhaalde orale toediening (met het poeder voor orale suspensie) van 4 mg/kg, 6 mg/kg, en 200 mg tweemaal daags werden geëvalueerd in 3 pediatrie farmacokinetische onderzoeken. Intraveneuze oplaaddoses van 6 mg/kg IV tweemaal daags op dag 1 gevolgd door een intraveneuze dosis van 4 mg/kg tweemaal daags en orale tabletten van 300 mg tweemaal daags werden geëvalueerd in één farmacokinetische studie bij adolescenten. Er werd een grotere variabiliteit tussen patiënten waargenomen bij pediatrie patiënten dan bij volwassenen.

Een vergelijking van de populatiefarmacokinetische gegevens bij pediatrie en volwassen patiënten wees uit dat de voorspelde totale blootstelling (AUC_T) bij kinderen na toediening van een oplaaddosis van 9 mg/kg IV vergelijkbaar was met die bij volwassenen na een oplaaddosis van 6 mg/kg IV. De voorspelde totale blootstellingen bij kinderen na IV onderhoudsdoses van 4 en 8 mg /kg tweemaal daags waren vergelijkbaar met die bij volwassenen na respectievelijk 3 en 4 mg/kg IV tweemaal daags. De voorspelde totale blootstelling bij kinderen na een orale onderhoudsdosis van 9 mg/kg (maximaal 350 mg) tweemaal daags was vergelijkbaar met die bij volwassenen na 200 mg oraal tweemaal daags. Een intraveneuze dosis van 8 mg/kg biedt een ongeveer 2 keer hogere blootstelling aan voriconazol dan een orale dosis van 9 mg/kg.

De hogere intraveneuze onderhoudsdosis bij pediatrie patiënten ten opzichte van volwassenen weerspiegelt de hogere eliminatiecapaciteit bij pediatrie patiënten als gevolg van de grotere verhouding levermassa/lichaamsmassa. De orale biobeschikbaarheid kan

echter beperkt zijn bij pediatrie patiënten met malabsorptie en een zeer laag lichaamsgewicht voor hun leeftijd. In dat geval is intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

De blootstellingen aan voriconazol waren bij de meeste adolescente patiënten vergelijkbaar met die bij volwassenen die dezelfde toedieningsschema's kregen. Er werd echter een lagere blootstelling aan voriconazol waargenomen bij sommige jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht dan bij volwassenen. Het is waarschijnlijk dat het metabolisme van voriconazol bij deze patiënten meer lijkt op dat van kinderen dan van adolescenten/volwassenen. Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse moeten 12 tot 14 jaar oude adolescenten die minder wegen dan 50 kg de kinderdosis krijgen (zie rubriek 4.2).

Nieraandoeningen

Bij patiënten met matige tot ernstige nierdisfunctie (serumcreatinineconcentratie > 2,5 mg/dl), treedt er stapeling op van de intraveneuze draagstof SBECD (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening van voriconazol bleek de lever het doelorgaan te zijn. Hepatotoxiciteit trad op bij vergelijkbare plasmatische blootstellingen als die bij therapeutische doses bij mensen, net als voor andere antimycotica. Bij ratten, muizen en honden induceerde voriconazol ook minimale adrenale veranderingen. Conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel wezen niet op een bijzonder risico voor mensen.

In reproductie-onderzoeken bleek voriconazol teratogeen voor ratten en embryotoxisch voor konijnen bij systemische blootstellingen gelijk aan die bij mensen met therapeutische doses. In de pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten met lagere blootstellingen dan die bij mensen bij therapeutische doses, verlengde voriconazol de dracht en bevalling en produceerde het dystocie met daaruit volgende moederlijke mortaliteit en een verminderde perinatale overleving van de jongen. De effecten op het werpen zijn waarschijnlijk gemedieerd door soortspecifieke mechanismen, waarbij lagere oestradiolconcentraties betrokken zijn, en stroken met die waargenomen met andere azolantimycotica. De toediening van voriconazol induceerde geen verstoring van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten bij blootstellingen vergelijkbaar met die voor mensen bij therapeutische doses.

De preklinische gegevens over de intraveneuze draagstof SBECD in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening wezen erop dat vacuolisering in het urinewegepitheel en activatie van de macrofagen in de lever en longen de voornaamste effecten waren. Aangezien het resultaat van de GPMT (guinea pig maximisation test) positief was, moeten artsen rekening houden met mogelijke overgevoeligheid voor de intraveneuze toedieningsvorm. De standaard genotoxiciteits- en reproductiestudies met het excipiëns SBECD wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Er werden geen studies uitgevoerd naar het carcinogeen potentieel met SBECD. Een onzuiverheid aanwezig in SBECD bleek een alkyliserende mutagene stof te zijn

met aanwijzingen voor een carcinogeen potentieel bij knaagdieren. Deze onzuiverheid moet beschouwd worden als een stof met carcinogeen potentieel bij mensen. In het licht van deze gegevens mag de behandeling met de intraveneuze toedieningsvorm niet langer duren dan 6 maanden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumsulfobutylether bètacyclodextrine (SBECD)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Voriconazol 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mag niet tegelijk met andere intraveneuze producten worden toegediend via dezelfde lijn of canule. De zak moet gecontroleerd worden om zeker te stellen dat de volledige dosis werd toegediend. Wanneer voriconazol 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie volledig is toegediend, mag de lijn gebruikt worden voor toediening van andere intraveneuze producten.

Bloedproducten en kortdurende infusie van geconcentreerde elektrolytoplossingen:

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten gecorrigeerd worden vóór aanvang van de behandeling met voriconazol (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Voriconazol 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mag niet gelijktijdig toegediend worden met een bloedproduct of een kortdurende infusie van geconcentreerde elektrolytoplossingen, zelfs als de twee infusies door afzonderlijke lijnen worden toegediend.

Totale parenterale voeding:

Totale parenterale voeding (TPN) hoeft niet onderbroken te worden bij toediening van voriconazol 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie, maar de infusies moeten via afzonderlijke lijnen worden toegediend. Bij infusie door multilumenkatheters moet de TPN via een andere poort worden toegediend dan die voor Voriconazol 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. Voriconazol 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mag niet verdund worden met 4,2% natriumbicarbonaat voor infusie. De compatibiliteit met andere concentraties is onbekend.

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, behalve deze vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De chemische en fysische stabiliteit van de bereide stof werden aangetoond voor 24 uur bij 2-8°C.

Uit microbiologische overwegingen moet het verdunde product echter onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagperiode en -omstandigheden van de bereide oplossing. Dit mag normaal niet langer duren dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden is gebeurd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beschermen tegen licht. Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere glazen injectieflacon met rubber stop en aluminium dop met kunststof zegel.

Het concentraat is een heldere en kleurloze oplossing.

1 injectieflacon van 30 ml bevat 20 ml concentraat. Beschikbaar verpakkingsvolume: 1 injectieflacon per doos.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Voor de toediening wordt het vereiste volume van het concentraat toegevoegd aan een aanbevolen verenigbare infusie-oplossing (beschreven in de tabel hieronder) om een eindoplossing van voriconazol te verkrijgen met 0,5-5 mg/ml.

Het concentraat voor oplossing voor infusie kan verdund worden met:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Natriumlactaat intraveneuze infusie
- 5% glucose en Ringerlactaat intraveneuze infusie
- 5% glucose en 0,45% natriumchloride intraveneuze infusie
- 5% glucose intraveneuze infusie
- 5% glucose in 20 mEq kaliumchloride intraveneuze infusie
- 0,45% natriumchloride intraveneuze infusie
- 5% glucose en 0,9% natriumchloride intraveneuze Infusie

De compatibiliteit van Voriconazol EG 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie met andere verdunningsmiddelen dan hierboven of in rubriek 6.2 beschreven is onbekend.

Vereiste volumes van Voriconazol EG 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

| Lichaamsgewicht (kg) | Volume van voriconazolconcentraat (10 mg/ml) vereist voor: | | | | |
|----------------------|--|---|---|---|---|
| | dosis van 3 mg/kg (aantal injectieflacons) | dosis van 4 mg/kg (aantal injectieflacons) | dosis van 6 mg/kg (aantal injectieflacons) | dosis van 8 mg/kg (aantal injectieflacons) | dosis van 9 mg/kg (aantal injectieflacons) |
| 10 | - | 4,0 ml (1) | - | 8,0 ml (1) | 9,0 ml (1) |
| 15 | - | 6,0 ml (1) | - | 12,0 ml (1) | 13,5 ml (1) |
| 20 | - | 8,0 ml (1) | - | 16,0 ml (1) | 18,0 ml (1) |
| 25 | - | 10,0 ml (1) | - | 20,0 ml (1) | 22,5 ml (2) |
| 30 | 9,0 ml (1) | 12,0 ml (1) | 18,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 27,0 ml (2) |
| 35 | 10,5 ml (1) | 14,0 ml (1) | 21,0 ml (2) | 28,0 ml (2) | 31,5 ml (2) |
| 40 | 12,0 ml (1) | 16,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 32,0 ml (2) | 36,0 ml (2) |

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

Verdere informatie voor medische of beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verstrekt aan het einde van de bijsluiters voor de patiënt.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

BE662605

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/05/2024

Datum van laatste verlenging: xx/xx/xxxx

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 02/2024

Goedkeuring datum van de tekst: 01/2025