SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voriconazol Sandoz 200 mg, poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol.

Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg voriconazol. Na reconstitutie is verdere verdunning vereist voordat het kan worden toegediend.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat tot 228,7 mg natrium en 3,4 g sulfobutylether-β-cyclodextrine-natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit, gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Voriconazol Sandoz 200 mg dient voornamelijk te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Het wordt aanbevolen om Voriconazol Sandoz 200 mg toe te dienen met een maximale infusiesnelheid van 3 mg/kg per uur gedurende 1 tot 3 uur.

Voriconazol is ook beschikbaar als 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten en als 40 mg/ml poeder voor orale suspensie.

Behandeling
Volwassenen
De therapie moet begonnen worden met het aangegeven oplaadschema van ofwel intraveneus ofwel oraal toegediend Voriconazol Sandoz 200 mg, om op dag 1 plasmaconcentraties te bereiken die in de buurt van de steady-statewaarde liggen. Op basis van de hoge orale biologische beschikbaarheid (96%; zie rubriek 5.2) wordt aanbevolen om te schakelen tussen intraveneuze en orale toediening wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

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

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

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

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

Dosisaanpassing (volwassenen)
Indien de patiënt een intraveneuze behandeling met tweemaal daags 4 mg/kg niet kan verdragen, verminder dan de dosis tot tweemaal daags 3 mg/kg.

Indien de respons van de patiënt op de behandeling onvoldoende is, kan de onderhoudsdosis worden verhoogd tot tweemaal daags 300 mg in geval van orale toediening. Voor patiënten die minder wegen dan 40 kg kan de orale dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 150 mg.

Indien de patiënt een behandeling met een hogere dosis niet kan verdragen, verminder dan de toegediende orale dosis in stappen van 50 mg om te komen tot een onderhoudsdosis van tweemaal daags 200 mg (of tot tweemaal daags 100 mg voor patiënten met een gewicht lager dan 40 kg).

Raadpleeg onderstaande informatie voor profylactisch gebruik.

Kinderen (2 tot 12 jaar) en jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht (12 tot en met 14 jaar en <50 kg)
Voriconazol dient gedoseerd te worden zoals bij kinderen aangezien de metabolisatie van voriconazol door deze jonge adolescenten meer vergelijkbaar is met die bij kinderen dan met die bij volwassenen.

Het aanbevolen doseringsschema is als volgt:

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

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

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

Alle andere adolescenten (12 tot en met 14 jaar en ≥50 kg; 15 tot en met 17 jaar ongeacht het lichaamsgewicht)
Voriconazol dient gedoseerd te worden zoals bij volwassenen.

Dosisaanpassing (kinderen (2 tot <12 jaar) en jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht (12 tot en met 14 jaar en <50 kg))
Als de patiëntrespons op de behandeling onvoldoende is, kan de intraveneuze dosis in stappen van 1 mg/kg verhoogd worden. Als de patiënt de behandeling niet kan verdragen, dient de dosis in stappen van 1 mg/kg verlaagd te worden.

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

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

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

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

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

De volgende instructies gelden zowel voor behandeling als profylaxe.

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

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

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

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

Verminderde nierfunctie
Bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatineklaring <50 ml/min) komt accumulatie van de intraveneuze drager, SBECD, voor. Aan deze patiënten dient voriconazol oraal te worden toegediend tenzij beoordeling van de verhouding tussen de voordelen en risico’s voor de patiënt intraveneus gebruik van voriconazol rechtvaardigt. Bij deze patiënten dient het serumcreatinineniveau zorgvuldig te worden gecontroleerd en bij verhoging dient verandering naar orale voriconazolbehandeling te worden overwogen (zie rubriek 5.2).

Voriconazol wordt via hemodialyse geklaard met een klaringssnelheid van 121 ml/min. Een 4 uur durende hemodialysesessie verwijdert niet genoeg voriconazol om een dosisaanpassing te rechtvaardigen.

De intraveneuze drager, SBECD, wordt via hemodialyse geklaard met een klaringssnelheid van 55 ml/min.

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

Het gebruik van Voriconazol Sandoz 200 mg bij patiënten met ernstige chronische levercirrose (Child-Pugh C) is niet onderzocht.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van Voriconazol Sandoz 200 mg bij patiënten met afwijkende leverfunctietesten (aspartaat aminotransferase [ASAT], alanine

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

Voriconazol Sandoz 200 mg kan gepaard gaan met verhoogde waarden in leverfunctietesten en met klinische tekenen van leverschade, zoals geelzucht, en mag bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie alleen gebruikt worden als het voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op geneesmiddeltoxiciteit (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Voriconazol Sandoz 200 mg bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening
Voriconazol Sandoz 200 mg, poeder voor oplossing voor infusie vereist reconstitutie en verdunning (zie rubriek 6.6) voorafgaand aan toediening als een intraveneuze infusie.
Niet voor bolusinjectie.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid
Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Voriconazol Sandoz 200 mg aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere azolen (zie ook rubriek 4.8).

Duur van de behandeling
De duur van de behandeling met de intraveneuze formulering mag niet langer zijn dan 6 maanden (zie rubriek 5.3).

Cardiovasculair
Voriconazol gaat soms gepaard met een verlenging van het QTc-interval. Er zijn zeldzame gevallen geweest van torsades de pointes bij patiënten behandeld met voriconazol, die risicofactoren vertoonden zoals een voorgeschiedenis van cardiotoxische chemotherapie, cardiomyopathie, hypokaliëmie en die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend kregen die mogelijk aan deze voorvallen hadden bijgedragen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met potentieel pro-aritmische factoren zoals:

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

Infusiegerelateerde reacties
Infusiegerelateerde reacties, overwegend blozen en misselijkheid, zijn geobserveerd tijdens de behandeling met de intraveneuze formulering van voriconazol. Afhankelijk van de ernst van de symptomen dient het beëindigen van de behandeling in overweging te worden genomen (zie rubriek 4.8).

Levertoxiciteit
In klinische studies traden soms ernstige hepatische reacties op tijdens de behandeling met voriconazol (waaronder klinische hepatitis, cholestase en acuut leverfalen, ook met dodelijke afloop). Er werd vastgesteld dat hepatische reacties hoofdzakelijk optraden bij patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen (overwegend hematologische maligniteit). Voorbijgaande hepatische reacties,

waaronder hepatitis en geelzucht, traden op bij patiënten zonder andere identificeerbare risicofactoren. De leverdisfunctie was meestal reversibel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Controle van de leverfunctie
Patiënten die Voriconazol Sandoz 200 mg krijgen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hepatische toxiciteit. De klinische behandeling dient te bestaan uit laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (specifiek ASAT en ALAT) bij de start van de behandeling met Voriconazol Sandoz 200 mg en ten minste wekelijks gedurende de eerste maand van de behandeling. De behandelduur dient zo kort mogelijk te zijn, maar indien de behandeling op basis van de baten-risico-beoordeling wordt voortgezet (zie rubriek 4.2), kan de controlefrequentie worden verminderd tot maandelijks als er geen veranderingen zijn in de leverfunctiewaarden.

Als de leverfunctiewaarden aanzienlijk stijgen, dient Voriconazol Sandoz 200 mg te worden gestopt, tenzij de medische beoordeling van de baten versus het risico van de behandeling voor de patiënt voortzetting van het gebruik rechtvaardigt.

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

Ernstige dermatologische bijwerkingen

- Fototoxiciteit
  Daarnaast is voriconazole geassocieerd met fototoxiciteit, inclusief reacties zoals efeliden, lentigo en actinische keratose en pseudoporfyrie. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten, inclusief kinderen, tijdens een behandeling met voriconazole blootstelling aan direct zonlicht mijden en maatregelen nemen zoals beschermende kleding en zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

- Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC)
  Bij patiënten werd plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) (waaronder cutane SCC *in situ* of ziekte van Bowen) gemeld; sommige van deze patiënten hebben eerdere fototoxische reacties gemeld. Als fototoxische reacties optreden, dient multidisciplinair advies te worden ingewonnen. Stopzetting van de behandeling met Voriconazole Sandoz en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen dient overwogen te worden en de patiënt dient doorverwezen te worden naar een dermatoloog. Er dient systematisch en regelmatig dermatologische beoordeling plaats te vinden wanneer de behandeling met voriconazole wordt voortgezet om premaligne laesies vroegtijdig te kunnen detecteren en behandelen. De behandeling met voriconazole dient te worden gestopt indien premaligne huidlaesies of plaveiselcelcarcinoom worden vastgesteld (zie hieronder het gedeelte onder Langetermijnbehandeling).

- Ernstige bijwerkingen van de huid
  Bijwerkingen met ernstige huidreacties (aangeduid als severe cutaneous adverse reactions; SCAR's), zoals het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld met het gebruik van voriconazol. Wanneer zich bij een patiënt huiduitslag voordoet, dient hij zorgvuldig te worden gevolgd en dient de toediening van voriconazole te worden stopgezet in geval laesies verergeren.

Voorvallen van de bijnieren
Reversibele gevallen van bijnierinsufficiëntie zijn gemeld bij patiënten die azolen, waaronder voriconazol kregen. Bijnierinsufficiëntie is gemeld bij patiënten die azolen kregen met of zonder gelijktijdige corticosteroïden. Bij patiënten die azolen zonder corticosteroïden kregen, is

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

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

Langetermijnbehandeling
Langetermijnblootstelling (behandeling of profylaxe) langer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico’s en artsen dienen daarom de noodzaak te overwegen om de blootstelling aan voriconazole te beperken (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) (waaronder cutane SCC *in situ* of ziekte van Bowen) is gerapporteerd in relatie tot langetermijn-behandeling met voriconazole.

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

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

Renale bijwerkingen
Acuut nierfalen is waargenomen bij ernstig zieke patiënten die met Voriconazol Sandoz 200 mg behandeld werden. Het is waarschijnlijk dat patiënten die behandeld worden met voriconazol, gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen en lijden aan gelijktijdig optredende aandoeningen die een verminderde nierfunctie kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.8).

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

Controle van de pancreasfunctie
Patiënten, vooral kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis (bijv. recente chemotherapie, hematopoëtische stamceltransplantatie [HSCT]) dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met Voriconazol Sandoz 200 mg. Controle van serumamylase of -lipase kan worden overwogen in deze klinische situatie.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en de werkzaamheid bij pediatrische patiënten onder de leeftijd van twee jaar zijn niet aangetoond (zie rubriek 4.8 en 5.1). Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrische patiënten van twee jaar of ouder.

Er werd een hogere frequentie van verhoogde leverenzymen waargenomen bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8).
De leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen te worden gecontroleerd. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot 12 jaar met malabsorptie en een voor de leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval wordt intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

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

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

Fenytoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor)
Een zorgvuldige controle van de fenytoïnespiegels wordt aanbevolen wanneer fenytoïne samen met voriconazol toegediend wordt. Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

Efavirenz (CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat)
Wanneer voriconazol gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz, dient de dosis voriconazol verhoogd te worden tot 400 mg om de 12 uur en dient de dosis efavirenz verlaagd te worden tot 300 mg om de 24 uur (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.5).

Glasdegib (CYP3A4-substraat)
Er wordt verwacht dat door gelijktijdige toediening van voriconazol de plasmaconcentraties van glasdegib zullen stijgen en het risico van QTc-verlenging hoger zal worden (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een frequente controle van het ECG aanbevolen.

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

Rifabutine (een krachtige CYP450-inductor)
Een zorgvuldige controle van het volledige bloedbeeld en van bijwerkingen van rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen wanneer rifabutine samen met voriconazol wordt toegediend. Gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

Ritonavir (een krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat)
Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) dient vermeden te worden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Everolimus (CYP3A4-substraat; P-gp-substraat)
Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat voriconazol de everolimusconcentratie significant zal doen stijgen. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om voor deze situatie aanbevelingen voor dosering te geven (zie rubriek 4.5).

Methadon (CYP3A4-substraat)
Een frequente controle op methadongerelateerde bijwerkingen en toxiciteit, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met voriconazol omdat methadonspiegels stegen na gelijktijdige toediening met voriconazol. Een dosisverlaging van methadon kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

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

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

Fluconazol (CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer)
De gelijktijdige toediening van oraal voriconazol en oraal fluconazol resulteerde in een significante verhoging van de C_{max} en $AUC\tau$ van voriconazol bij gezonde proefpersonen. De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect zou kunnen elimineren, is niet vastgesteld. Controle op voriconazol-gerelateerde bijwerkingen wordt aanbevolen als voriconazol opeenvolgend na fluconazol wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Voriconazol Sandoz 200 mg, poeder voor oplossing voor infusie bevat natrium en sulfobutylether-β-cyclodextrine-natrium
Dit geneesmiddel bevat tot 228,7 mg natrium per injectieflacon, wat overeenkomt met 11,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 3,4 g sulfobutylether-β-cyclodextrine-natrium in elke injectieflacon. Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie kan accumulatie van cyclodextrines optreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voriconazol wordt gemetaboliseerd door, en remt de activiteit van, cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4. Remmers en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen. Ook is het mogelijk dat

voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen die door deze CYP450 iso-enzymen worden gemetaboliseerd, vooral van stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 omdat voriconazol een krachtige CYP3A4-remmer is, hoewel de mate waarin de AUC verhoogd wordt substraatafhankelijk is (zie onderstaande tabel).

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

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

Interactietabel

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

De interacties in de tabel worden in de volgende volgorde gepresenteerd: contra-indicaties, interacties waarbij een aanpassing van de dosis en zorgvuldige klinische en/of biologische controle vereist is en ten slotte de interacties die geen significante farmacokinetische interactie zijn maar die mogelijk wel klinisch interessant zijn voor dit behandelgebied.

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
Astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, terfenadine en ivabradine *[CYP3A4-substraten]*	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsades de pointes.	**Gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3)
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (bijv. fenobarbital, mefobarbital) *[krachtige CYP450-inductoren]*	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentraties van voriconazol significant laten dalen.	**Gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3)
Efavirenz (een niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer) [*CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat*]		

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie** **Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
Efavirenz 400 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Voriconazol C_{max} ↓ 61% Voriconazol AUCτ ↓ 77%	Het gebruik van standaard doses voriconazol met efavirenz doses van 400 mg QD of hoger is **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3)
Efavirenz 300 mg QD, gelijktijdige toediening met voriconazol 400 mg BID*	In vergelijking met efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUCτ ↓ 7%	Voriconazol kan gelijktijdig met efavirenz toegediend worden als de onderhoudsdosis voriconazol verhoogd wordt tot 400 mg BID en de dosis efavirenz verlaagd wordt tot 300 mg QD. Wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestopt, dient de initiële dosis efavirenz te worden hersteld (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Ergot alkaloïden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine) *[CYP3A4-substraten]*	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van ergot alkaloïden en ergotisme veroorzaakt.	**Gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3)
Lurasidon *[CYP3A4-substraat]*	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van lurasidon.	**Gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3)
Naloxegol *[CYP3A4-substraat]*	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van naloxegol.	**Gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3)
Rifabutine *[krachtige CYP450-inductor]* 300 mg QD 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 350 mg voriconazol BID)* 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg	 Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUCτ ↓ 78% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUCτ ↓ 32% Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine AUCτ ↑ 331%	Gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine dient vermeden te worden tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. De onderhoudsdosis van voriconazol kan verhoogd worden tot 5 mg/kg intraveneus BID of van 200 mg tot 350 mg oraal BID (100 mg tot 200 mg oraal BID bij patiënten van minder dan 40 kg) (zie rubriek 4.2). Zorgvuldige controle van het

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie** **Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
voriconazol BID)*	In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUCτ ↑ 87%	volledige bloedbeeld en bijwerkingen van rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen wanneer rifabutine gelijktijdig wordt toegediend met voriconazol.
Rifampicine (600 mg QD) *[krachtige CYP450-inductor]*	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUCτ ↓ 96%	**Gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3)
Ritonavir (proteaseremmer) *[krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]*		
Hoge dosis (400 mg BID)	Ritonavir C_{max} en AUCτ ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUCτ ↓ 82%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doses ritonavir (400 mg en hoger BID) is **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).
Lage dosis (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUCτ ↓13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUCτ ↓ 39%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg BID) dient vermeden te worden, tenzij een beoordeling van het voordeel/risico voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.
Sint-Janskruid [*CYP450-inductor; P-gp-inductor*] 300 mg TID (gelijktijdig toegediend met een enkelvoudige dosis 400 mg voriconazol)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓59%	**Gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3)
Tolvaptan *[CYP3A-substraat]*	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van tolvaptan.	**Gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3)
Venetoclax *[CYP3A4-substraat]*	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van venetoclax significant laat stijgen.	Gelijktijdige toediening van voriconazol is bij het instellen en tijdens de dosistitratiefase van venetoclax **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). Verlaging van de dosis venetoclax is nodig volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
		venetoclax tijdens doorlopende dagelijkse dosering; zorgvuldige controle op tekenen van toxiciteit wordt aanbevolen.
Fluconazol (200 mg QD) *[CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer]*	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol AUCτ ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUCτ ND	De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect zou kunnen elimineren, is niet vastgesteld. Controle op voriconazol-gerelateerde bijwerkingen wordt aanbevolen als voriconazol opeenvolgend na fluconazol wordt gebruikt.
Fenytoïne *[CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor]* 300 mg QD 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID)*	 Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUCτ ↓ 69% Fenytoïne C_{max} ↑ 67% Fenytoïne AUCτ ↑ 81% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUCτ ↑ 39%	Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Zorgvuldige controle van plasmaspiegels van fenytoïne wordt aanbevolen. Fenytoïne kan gelijktijdig met voriconazol toegediend worden mits de onderhoudsdosis voriconazol wordt verhoogd tot 5 mg/kg IV BID of van 200 mg tot 400 mg oraal BID (100 mg tot 200 mg oraal BID bij patiënten van minder dan 40 kg) (zie rubriek 4.2).
Letermovir [*CYP2C9- en CYP2C19-inductor*]	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met letermovir niet kan worden vermeden, controleer dan op verminderde effectiviteit van voriconazol.
Glasdegib *[CYP3A4-substraat]*	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van glasdegib en verhoogd risico van QTc-verlenging.	Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een frequente controle van het ECG aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Tyrosinekinaseremmers (bijv. axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib,	Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van tyrosinekinaseremmers die door	Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een verlaging van de dosis tyrosinekinaseremmer

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie** **Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
sunitinib, ibrutinib, ribociclib) *[CYP3A4-substraten]*	CYP3A4 worden gemetaboliseerd, laten stijgen.	aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Anticoagulantia Warfarine (30 mg enkelvoudige dosis, gelijktijdig toegediend met 300 mg voriconazol BID) [*CYP2C9-substraat*] Andere orale cumarinepreparaten (bijv. fenprocoumon en acenocoumarol) [*CYP2C9- en CYP3A4-substraten*]	 Maximale toename in protrombinetijd was ongeveer tweevoudig. Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van cumarinepreparaten laten stijgen, wat een toename van de protrombinetijd kan veroorzaken.	 Zorgvuldige controle van de protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietesten wordt aanbevolen en de dosis anticoagulantia dient dienovereenkomstig aangepast te worden.
Ivacaftor [*CYP3A4-substraat*]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van ivacaftor, met een risico op ernstiger bijwerkingen.	Verlaging van de dosis ivacaftor wordt aanbevolen.
Benzodiazepinen *[CYP3A4-substraten]* Midazolam (0,05 mg/kg IV enkelvoudige dosis) Midazolam (7,5 mg orale enkelvoudige dosis) Andere benzodiazepinen (bijv. triazolam, alprazolam)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam AUC0-∞ ↑ 3,7-voudig In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam Cmax ↑ 3,8-voudig Midazolam AUC0-∞ ↑ 10,3-voudig Hoewel niet klinisch onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van benzodiazepinen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, wat een verlenging van het sedatieve effect veroorzaakt.	Verlaging van de dosis benzodiazepinen dient overwogen te worden.
Immunosuppressiva *[CYP3A4-substraten]* Sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis)	 In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek,	 Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie** **Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
	Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-voudig Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-voudig	**gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).
Everolimus *[ook P-gp-substraat]*	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van everolimus.	Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentraties significant zullen stijgen (zie rubriek 4.4).
Ciclosporine (bij stabiele niertransplantatiepatiënten die langdurig met ciclosporine worden behandeld)	Ciclosporine C_{max} ↑ 13% Ciclosporine AUCτ ↑ 70%	Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al ciclosporine gebruiken, wordt aanbevolen om de dosis ciclosporine te halveren en de ciclosporinespiegel zorgvuldig in de gaten te houden. Verhoogde ciclosporinespiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. Wanneer voriconazol wordt gestaakt, dienen de ciclosporinespiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden en de dosis zo nodig verhoogd.
Tacrolimus (0,1 mg/kg enkelvoudige dosis)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al tacrolimus gebruiken, wordt aanbevolen om de dosis tacrolimus te verlagen tot een derde van de originele dosis en om de tacrolimusspiegels nauwgezet in de gaten te houden. Verhoogde tacrolimusspiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. Wanneer het gebruik van voriconazol gestaakt wordt, dienen de tacrolimusspiegels nauwgezet te worden gecontroleerd en de dosis zo nodig verhoogd.

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
Langwerkende opiaten [*CYP3A4-substraten*] Oxycodon (10 mg eenmalige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7-voudig Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-voudig	Verlaging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. hydrocodon), dient overwogen te worden. Regelmatige controle op opiaat-gerelateerde bijwerkingen kan noodzakelijk zijn.
Methadon (32-100 mg QD) *[CYP3A4-substraat]*	R-methadon (actief) C_{max} ↑ 31% R-methadon (actief) AUCτ ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUCτ ↑ 103%	Regelmatige controle op methadon-gerelateerde bijwerkingen en toxiciteit, waaronder verlenging van het QTc-interval, wordt aanbevolen. Verlaging van de dosis methadon kan nodig zijn.
Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) [*CYP2C9-substraten*] Ibuprofen (400 mg enkelvoudige dosis) Diclofenac (50 mg enkelvoudige dosis)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$↑ 78%	Regelmatige controle op NSAID-gerelateerde bijwerkingen en toxiciteit wordt aanbevolen. Verlaging van de dosis NSAID's kan nodig zijn.
Omeprazol (40 mg QD)* *[CYP2C19-remmer; CYP2C19- en CYP3A4- substraat]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUCτ ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUCτ ↑ 41% Andere protonpompremmers die een CYP2C19-substraat zijn, kunnen ook geremd worden door voriconazol en dit kan leiden tot stijging van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	Aanpassing van de dosering van voriconazol wordt niet aanbevolen. Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al een omeprazoldosis van 40 mg of hoger gebruiken, wordt aanbevolen de omeprazoldosering te halveren.
Orale anticonceptiva* *[CYP3A4-substraat; CYP2C19-remmer]* Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUCτ ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUCτ ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUCτ ↑ 46%	Controle op bijwerkingen gerelateerd aan de orale anticonceptiva, naast controle op de bijwerkingen van voriconazol, wordt aanbevolen.
Kortwerkende opiaten [*CYP3A4-substraten*]		Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die qua

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie** **Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
Alfentanil (20 µg/kg enkelvoudige dosis, met gelijktijdig gebruik van naloxon) Fentanyl (5 µg/kg enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-voudig In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-voudig	structuur lijken op alfentanil en die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. sufentanil), dient overwogen te worden. Langdurige en regelmatige controle op ademhalingsdepressie en andere opiaat-gerelateerde bijwerkingen wordt aanbevolen.
Statinen (bijv. lovastatine) *[CYP3A4-substraten]*	Hoewel niet klinisch onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van statinen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, laat stijgen, wat kan leiden tot rhabdomyolyse.	Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met statinen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 niet kan worden vermeden, dient verlaging van de dosis statinen overwogen te worden.
Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide, glyburide) *[CYP2C9-substraten]*	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van sulfonylureumderivaten laat stijgen, wat kan leiden tot hypoglykemie.	Zorgvuldige controle van de bloedglucose wordt aanbevolen. Verlaging van de dosis sulfonylureumderivaten dient overwogen te worden.
Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) *[CYP3A4-substraten]*	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van vinca-alkaloïden laat stijgen, wat kan leiden tot neurotoxiciteit.	Verlaging van de dosis vinca-alkaloïden dient overwogen te worden.
Andere hiv-proteaseremmers (bijv. saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* [*CYP3A4-substraten en -remmers*]	Niet klinisch onderzocht. *In vitro*-onderzoek laat zien dat voriconazol het metabolisme van hiv-proteaseremmers kan remmen en het metabolisme van voriconazol kan ook geremd worden door de hiv-proteaseremmers.	Zorgvuldige controle op ieder optreden van geneesmiddeltoxiciteit en/of verlies van werkzaamheid, en aanpassing van de dosering kan nodig zijn.
Andere niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's) (bijv. delavirdine, nevirapine)* [*CYP3A4-substraten, -remmers of CYP450-inductoren*]	Niet klinisch onderzocht. *In vitro*-onderzoek laat zien dat het metabolisme van voriconazol geremd kan worden door NNRTI's en voriconazol kan het metabolisme van NNRTI's remmen. De bevindingen van het effect van efavirenz op voriconazol suggereren dat het metabolisme van voriconazol	Zorgvuldige controle op ieder optreden van geneesmiddeltoxiciteit en/of verlies van werkzaamheid, en aanpassing van de dosering kan nodig zijn.

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
	kan worden geïnduceerd door een NNRTI.	
Tretinoïne *[CYP3A4-substraat]*	Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de concentraties van tretinoïne laten stijgen en het risico op bijwerkingen (pseudotumor cerebri, hypercalciëmie) verhogen.	Aanpassing van de dosering tretinoïne wordt aanbevolen tijdens de behandeling met voriconazol en na stopzetting ervan.
Cimetidine (400 mg BID) *[niet-specifieke CYP450-remmer en verhoogt de pH in de maag]*	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUCτ ↑ 23%	Geen aanpassing van de dosis nodig.
Digoxine (0,25 mg QD) *[P-gp-substraat]*	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine AUCτ ↔	Geen aanpassing van de dosis nodig.
Indinavir (800 mg TID) *[CYP3A4-remmer en -substraat]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUCτ ↔	Geen aanpassing van de dosis nodig.
Macrolide-antibiotica Erytromycine (1 g BID) *[CYP3A4-remmer]* Azitromycine (500 mg QD)	 Voriconazol C_{max} en AUCτ ↔ Voriconazol C_{max} en AUCτ ↔ Het effect van voriconazol op erytromycine en azitromycine is niet bekend.	Geen aanpassing van de dosis nodig.
Mycofenolzuur (1 g enkelvoudige dosis) *[UDP-glucuronyltransferase-substraat]*	Mycofenolzuur C_{max} ↔ Mycofenolzuur AUC_t ↔	Geen aanpassing van de dosis nodig.
Corticosteroïden Prednisolon (60 mg enkelvoudige dosis) *[CYP3A4-substraat]*	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Geen aanpassing van de dosis nodig. Patiënten die een langdurige behandeling met voriconazol en corticosteroïden (met inbegrip van inhalatiecorticosteroïden, bijv. budesonide en intranasale corticosteroïden) krijgen, dienen nauwlettend te worden bewaakt op bijnierschorsdisfunctie, zowel tijdens de behandeling als wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel ***[Interactiemechanisme]***	**Interactie Veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening**
Ranitidine (150 mg BID) *[verhoogt de pH in de maag]*	Voriconazol C_{max} en AUCτ ↔	Geen aanpassing van de dosis nodig.
Flucloxacilline *[CYP450-inductor]*	Er zijn gevallen gemeld van significante dalingen in de plasmaconcentraties van voriconazol.	Als de gelijktijdige toediening van voriconazol en flucloxacilline niet kan worden vermeden, moet de patiënt worden gecontroleerd op eventueel verlies van de werkzaamheid van voriconazol (bijv. middels therapeutic drug monitoring, TDM). De dosis voriconazol moet mogelijk worden verhoogd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Voriconazol Sandoz 200 mg bij zwangere vrouwen beschikbaar.

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

Voriconazol Sandoz 200 mg mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

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

Borstvoeding
De uitscheiding van voriconazol in de moedermelk is niet onderzocht. De borstvoeding moet worden stopgezet bij het starten van de behandeling met Voriconazol Sandoz 200 mg.

Vruchtbaarheid
In een dierstudie werd geen vermindering van de vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Voriconazol Sandoz 200 mg heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het kan voorbijgaande en reversibele veranderingen van het gezichtsvermogen veroorzaken, met inbegrip van wazig zien, veranderde of verhoogde visuele waarneming en/of fotofobie. Patiënten met deze symptomen dienen dan ook mogelijk gevaarlijke handelingen te vermijden, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met voriconazol:

Systeem/orgaanklassen	**Geneesmiddelbijwerkingen**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Sinusitis
Soms	Pseudomembraneuze colitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Agranulocytose[1], pancytopenie, leukopenie, trombocytopenie[2], anemie
Soms	Beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie
Zelden	Diffuse intravasculaire coagulatie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Overgevoeligheid
Zelden	Anafylactoïde reactie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Niet bekend	Plaveiselcelcarcinoom* (waaronder cutane SCC *in situ* of ziekte van Bowen)
Endocriene aandoeningen	
Soms	Bijnierschorsinsufficiëntie, hypothyreoïdie
Zelden	Hyperthyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Perifeer oedeem
Vaak	Hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie

Psychische stoornissen	
Vaak	Depressie, hallucinatie, angst, insomnia, agitatie, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Convulsie, syncope, duizeligheid, tremor, paresthesie, slaperigheid, hypertonie[3]
Soms	Hersenoedeem, encefalopathie[4], extrapiramidale stoornis[5], perifere neuropathie, ataxie, hypesthesie, dysgeusie
Zelden	Leverencefalopathie, syndroom van Guillain-Barré, nystagmus
Oogaandoeningen	
Zeer vaak	Visuele stoornis[6]
Vaak	Retinale bloeding
Soms	Oogzenuwstoornis[7], papiloedeem[8], oculogyre crisis, diplopie, scleritis, blefaritis
Zelden	Optische atrofie, corneatroebeling
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Hypacusis, vertigo, tinnitus
Hartaandoeningen	
Vaak	Supraventriculaire aritmie, tachycardie, bradycardie
Soms	Ventrikelfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, ventriculaire tachycardie, verlengde QT op het elektrocardiogram, supraventriculaire tachycardie
Zelden	Torsades de pointes, volledig atrioventriculair blok, bundeltakblokkade, nodaal ritme
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypotensie, flebitis
Zelden	Tromboflebitis, lymfangitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Ademnood[9]
Vaak	‘Acute respiratory distress’-syndroom, longoedeem
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Buikpijn, misselijkheid, braken, diarree
Vaak	Cheilitis, gingivitis, dyspepsie, obstipatie
Soms	Peritonitis, pancreatitis, gezwollen tong, duodenitis, gastroenteritis, glossitis
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak	Afwijkingen in leverfunctietesten
Vaak	Geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis[10]
Soms	Leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Huiduitslag
Vaak	Exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculo-papulaire huiduitslag, pruritus, erytheem
Soms	Syndroom van Stevens-Johnson[8], fototoxiciteit, purpura, urticaria, allergische dermatitis, papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, eczeem
Zelden	Toxische epidermale necrolyse[8], geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)[8], angio-oedeem, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmiddelovergevoeligheid

Niet bekend	Cutane lupus erythematodes*, efeliden*, lentigo*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Rugpijn
Soms	Artritis
Niet bekend	Periostitis*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Acuut nierfalen, hematurie
Soms	Tubulaire necrose van de nier , proteïnurie, nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie
Vaak	Pijn op de borst, aangezichtsoedeem[11], asthenie, rillingen
Soms	Reactie op de infuusplaats, grieperigheid
Onderzoeken	
Vaak	Verhoogde bloedcreatininespiegel
Soms	Verhoogde bloedureumspiegel, verhoogde bloedcholesterolspiegel

*Bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen
[1] Inclusief febriele neutropenie en neutropenie.
[2] Inclusief immuun trombocytopenische purpura.
[3] Inclusief nekstijfheid en tetanie.
[4] Inclusief hypoxisch-ischemische encefalopathie en metabole encefalopathie.
[5] Inclusief acathisie en parkinsonisme.
[6] Zie de paragraaf “Visuele stoornissen” in rubriek 4.8.
[7] Na het op de markt brengen zijn er meldingen geweest van langdurige optische neuritis. Zie rubriek 4.4.
[8] Zie rubriek 4.4.
[9] Inclusief dyspneu en inspanningskortademigheid.
[10] Inclusief leverletsel veroorzaakt door geneesmiddelengebruik, toxische hepatitis, hepatocellulair letsel en hepatotoxiciteit.
[11] Inclusief periorbitaal oedeem, lipoedeem en mondoedeem.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

Huidreacties
Huidreacties kwamen zeer vaak voor bij patiënten die behandeld werden met voriconazol in klinische studies. Deze patiënten vertoonden echter ernstige onderliggende aandoeningen en kregen tegelijkertijd verscheidene geneesmiddelen toegediend. De meerderheid van de gevallen van huiduitslag was licht tot matig ernstig. Tijdens een behandeling met Voriconazol Sandoz 200 mg hebben zich bij de patiënten bijwerkingen met ernstige huidreacties (SCARs)voorgedaan, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) (soms), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zelden), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zelden) en erythema multiforme (zelden) (zie rubriek 4.4).

Een patiënt die huiduitslag ontwikkelt, dient zorgvuldig gecontroleerd te worden. De behandeling met Voriconazol Sandoz 200 mg dient te worden stopgezet wanneer de uitslag zich uitbreidt. Huidreacties als gevolg van overgevoeligheid voor licht zoals efeliden, lentigo en actinische keratose zijn gerapporteerd, in het bijzonder bij langdurige therapie (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen gemeld van plaveiselcelcarcinoom van de huid (waaronder cutane SCC *in situ* of ziekte van Bowen) bij patiënten die langere tijd werden behandeld met Voriconazol Sandoz 200 mg; het mechanisme is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiewaarden
Over het algemeen bedroeg in het klinisch onderzoeksprogramma met voriconazol de incidentie van >3 x ULN verhoogde transaminasewaarden (niet noodzakelijkerwijs een bijwerking) 18,0% (319/1.768) bij volwassenen en 25,8% (73/283) bij pediatrische patiënten die voriconazol kregen voor gepoold therapeutisch en profylactisch gebruik. Afwijkingen in de leverfunctiewaarden kunnen verband houden met hogere plasmaconcentraties en/of doseringen. De meerderheid van de afwijkende leverfunctiewaarden normaliseerde ofwel gedurende de behandeling zonder aanpassen van de dosering, ofwel na aanpassen van de dosering, met inbegrip van stopzetten van de behandeling. Voriconazol is in verband gebracht met gevallen van ernstige levertoxiciteit bij patiënten met andere ernstige onderliggende aandoeningen. Hieronder zijn gevallen van geelzucht, hepatitis en leverfalen met de dood tot gevolg (zie rubriek 4.4).

Infusie-gerelateerde reacties
Tijdens infusie van de intraveneuze formulering van voriconazol bij gezonde proefpersonen kwamen anafylactoïde-achtige reacties voor, waaronder blozen, koorts, zweten, tachycardie, benauwdheid, dyspnoe, een gevoel van zwakte, misselijkheid, jeuk en huiduitslag. De symptomen verschenen onmiddellijk bij het begin van de infusie (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid van voriconazol is onderzocht bij 288 pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar (169) en van 12 tot <18 jaar (119) die in klinische studies voriconazol kregen voor profylaxe (183) en therapeutisch gebruik (105). De veiligheid van voriconazol werd daarnaast onderzocht bij nog eens 158 pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar in "compassionate use"-programma's. In het algemeen

was het veiligheidsprofiel van voriconazol bij de pediatrische populatie vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Bij pediatrische patiënten werd echter een trend van een hogere frequentie waargenomen van verhoogde leverenzymen die werden gemeld als bijwerking in klinische studies dan bij volwassenen (verhoogde transaminasewaarden bij 14,2% van de pediatrische patiënten en bij 5,3% van de volwassenen). Post-marketing gegevens wijzen erop dat huidreacties (met name erytheem) mogelijk vaker voorkomen bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen. Bij de 22 patiënten jonger dan 2 jaar die voriconazol toegediend kregen in een "compassionate use" programma, zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd (waarbij een verband met voriconazol niet kon worden uitgesloten): fotosensibiliteitsreactie (1), aritmie (1), pancreatitis (1), verhoogde bilirubinespiegel in het bloed (1), verhoogde leverenzymen (1), huiduitslag (1) en papiloedeem (1). Er zijn postmarketing meldingen van pancreatitis bij 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Er is geen antidotum voor voriconazol bekend.

Voriconazol wordt via hemodialyse geklaard met een klaringssnelheid van 121 ml/min. De intraveneuze drager, SBECD, wordt via haemodialyse geklaard met een klaringssnelheid van 55 ml/min. Bij een overdosering 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, triazoolderivaten
ATC-code: J02AC03

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

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

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

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

Andere behandelde schimmelinfecties (vaak met ofwel gedeeltelijke of volledige respons) omvatten geïsoleerde gevallen van infectie 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. waaronder *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis en Trichosporon* spp., waaronder *T. beigelii*.

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

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

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

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

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

EUCAST breekpunten

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

[1] Stammen met MIC-waarden boven het S/I (*Susceptible/Intermediate*)-breekpunt zijn zeldzaam of nog niet gerapporteerd. De identificatie en antifungale gevoeligheidsbepalingen van deze isolaten moeten herhaald worden en als het resultaat wordt bevestigd, moet het isolaat naar een referentielaboratorium gestuurd worden. Totdat er bewijs is voor een klinische respons voor bevestigde isolaten met MIC boven het huidige resistentiebreekpunt, dient het isolaat te worden gerapporteerd als resistent. Een klinische respons van 76% werd bereikt bij infecties veroorzaakt door de hieronder vermelde soorten wanneer de MIC's lager waren dan of gelijk aan de *epidemiologische cut-offs*. Daarom worden de wildtype populaties van *C. albicans, C. dubliniensis, C. parapsilosis en C. tropicalis* als gevoelig beschouwd.
[2] De ECOFF's (*epidemiological cut-off*-waarden) voor deze soorten zijn over het algemeen hoger dan voor *C. albicans.*
[3] Niet-soortgebonden breekpunten zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van farmacokinetische/farmacodynamische gegevens en zijn onafhankelijk van de MIC-distributies van specifieke Candida-soorten. Ze zijn enkel te gebruiken voor organismen die geen specifieke breekpunten hebben.
[4] ATU (*Area of Technical Uncertainty*) is 2. Rapporteer als R met de volgende opmerking: "In sommige klinische situaties (niet-invasieve vormen van infectie) kan voriconazol worden gebruikt mits voldoende blootstelling kan worden verzekerd".
[5] De ECOFF's voor deze soorten zijn over het algemeen één tweevoudige verdunning hoger dan voor *A. fumigatus*.
[6] Niet-soortgebonden breekpunten zijn niet vastgesteld.

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

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

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

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

Deze studie bevestigde de resultaten van een eerder prospectief onderzoek, waar er positieve resultaten werden geboekt bij personen met risicofactoren voor een slechte prognose, inclusief graft-versus-host-ziekte en, in het bijzonder, cerebrale infecties (normaal geassocieerd met bijna 100% mortaliteit).

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

<u>Candidemie bij niet-neutropene patiënten</u>
De werkzaamheid van voriconazol in vergelijking met het behandelingsschema bestaande uit amfotericine B gevolgd door fluconazol in de primaire behandeling van candidemie is aangetoond in een open, vergelijkende studie. De studie omvatte 370 niet-neutropene patiënten (ouder dan 12 jaar) met gedocumenteerde candidemie, van wie 248 werden behandeld met voriconazol. Negen personen in de voriconazolgroep en 5 in de groep behandeld met amfotericine B gevolgd door fluconazol hadden ook een mycologisch aangetoonde infectie van diep weefsel. Patiënten met nierinsufficiëntie werden van deze studie uitgesloten. De mediane behandelduur bedroeg 15 dagen in beide behandelingsarmen. In de primaire analyse werd een succesvolle respons, geëvalueerd door een Data Review Committee (DRC) dat geblindeerd was voor de studiemedicatie, gedefinieerd als het verdwijnen/verbeteren van alle klinische tekenen en symptomen van de infectie, met eradicatie van *Candida* uit het bloed en uit de geïnfecteerde diepe weefsels 12 weken na het einde van de behandeling (EOT, end of therapy). Bij de patiënten die 12 weken na EOT niet geëvalueerd werden, werd de behandeling als een mislukking beschouwd. In deze analyse werd een succesvolle respons gezien bij 41% van de patiënten in beide behandelingsarmen.

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

Tijdstip	*Voriconazol (N=248)*	*Amfotericine B → fluconazol (N=122)*

EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 weken na EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 weken na EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 weken na EOT	104 (42%)	51 (42%)

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

Scedosporium- en *Fusarium*-infecties
Voriconazol bleek werkzaam te zijn tegen de volgende zeldzame pathogene fungi:

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

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

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

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

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

Eindpunten van onderzoek	**Voriconazol N=224**	**Itraconazol N=241**	**Verschil in verhoudingen en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI)**	**p-waarde**
Succes bij dag 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Succes bij dag 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**

Ten minste 100 dagen profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel voltooid	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Overleving tot dag 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tijdens gebruik onderzoeksgeneesmiddel	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primaire eindpunt van de studie
** Verschil in verhoudingen, 95% BI en p-waarden verkregen na correctie voor randomisering

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

AML

Eindpunten van onderzoek	**Voriconazol N=98**	**Itraconazol N=109**	**Verschil in verhoudingen en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI)**
IFI-doorbraak, dag 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%)**
Succesvol bij dag 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Primaire eindpunt van de studie
** Bij gebruik van een marge van 5% is niet-inferioriteit aangetoond
*** Verschil in verhoudingen, 95% BI verkregen na correctie voor randomisering

Myeloablative conditioning regimens

Eindpunten van onderzoek	**Voriconazol (N=125)**	**Itraconazol (N=143)**	**Verschil in verhoudingen en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI)**
IFI-doorbraak, dag 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%)**
Succesvol bij dag 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Primaire eindpunt van de studie
** Bij gebruik van een marge van 5% is niet-inferioriteit aangetoond
*** Verschil in verhoudingen, 95% BI verkregen na correctie voor randomisering

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

Voriconazol is onderzocht als secundaire profylaxe in een open-label, niet-vergelijkende, multicenter onderzoek bij volwassen allogene HSCT-ontvangers met eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI. Het primaire eindpunt was de incidentiefrequentie van bewezen of waarschijnlijke IFI gedurende het eerste jaar na HSCT. De MITT-groep omvatte 40 patiënten met eerdere IFI, waaronder 31 met aspergillose, 5 met candidiasis en 4 met een andere IFI. De mediane duur van profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel was in de MITT-groep 95,5 dagen. Bewezen of waarschijnlijke IFI ontwikkelde zich gedurende het eerste jaar na HSCT bij 7,5% (3/40) van de patiënten, waaronder één candidemie, één scedosporiose (beide terugkeer van eerdere IFI) en één zygomycose. Het overlevingspercentage bij dag 180 was 80,0% (32/40) en na 1 jaar 70,0% (28/40).

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

Pediatrische patiënten
53 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 tot <18 jaar werden behandeld met voriconazol in twee prospectieve, open-label, niet-vergelijkende, multicenter klinische onderzoeken. Bij het ene onderzoek werden 31 patiënten geïncludeerd met mogelijke, aantoonbare of waarschijnlijke invasieve aspergillose (IA), van wie 14 patiënten aantoonbare of waarschijnlijke IA hadden en werden geïncludeerd in de MITT-werkzaamheidsanalyses. Bij het tweede onderzoek werden 22 patiënten geïncludeerd met invasieve candidiasis, inclusief candidemie (ICC), en oesofageale candidiasis (EC) waarvoor ofwel een primaire behandeling, ofwel een reddingstherapie nodig was ; van hen werden er 17 geïncludeerd in de MITT-werkzaamheidsanalyses. Voor patiënten met IA waren de totale globale responspercentages na 6 weken 64,3% (9/14), en was het globale responspercentage 40% (2/5) voor patiënten van 2 tot <12 jaar en 77,8% (7/9) voor patiënten van 12 tot <18 jaar. Voor patiënten met ICC was het globale responspercentage aan het einde van de behandeling 85,7% (6/7) en voor patiënten met EC was het globale responspercentage aan het einde van de behandeling 70% (7/10). Het totale responspercentage (zowel bij ICC als EC) was 88,9% (8/9) voor patiënten van 2 tot < 12 jaar en 62,5% (5/8) voor patiënten van 12 tot < 18 jaar.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen
De farmacokinetiek van voriconazol is onderzocht bij gezonde proefpersonen, bij bijzondere bevolkingsgroepen en bij patiënten. Bij orale toediening van tweemaal daags 200 mg of 300 mg gedurende 14 dagen bij risicopatiënten voor aspergillose (voornamelijk patiënten met maligne neoplasmata van lymfatische of hematopoëtische weefsels) kwamen de waargenomen farmacokinetische kenmerken van snelle en consistente absorptie, accumulatie en niet-lineaire farmacokinetiek overeen met die waargenomen bij gezonde personen.

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

Absorptie
Voriconazol wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd en bereikt zijn maximale plasmaconcentratie (C_{max}) 1 tot 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van voriconazol na orale toediening wordt geschat op 96%. Wanneer meervoudige doses voriconazol worden toegediend samen met een vetrijke maaltijd, verminderen de C_{max} en de $AUC\tau$ met respectievelijk 34% en 24%. De absorptie van voriconazol wordt niet beïnvloed door veranderingen in de pH van de maag.

Distributie
Het distributievolume van voriconazol bij steady-state wordt geschat op 4,6 l/kg. Dit wijst op een uitgebreide distributie naar weefsels. De binding aan plasma-eiwit wordt geschat op 58%.

Onderzoek van het cerebrospinaal vocht bij acht patiënten in een "compassionate use" programma toonde te detecteren voriconazolconcentraties aan bij alle patiënten.

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

De farmacokinetiek van voriconazol vertoont een grote interindividuele variabiliteit.

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

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

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

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

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

Farmacokinetiek bij speciale groepen patiënten

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

In het klinische programma werd geen aanpassing van de dosering doorgevoerd op basis van geslacht. Het veiligheidsprofiel en de plasmaconcentraties die werden waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke patiënten waren vergelijkbaar. Daarom is een dosisaanpassing op basis van geslacht niet nodig.

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

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

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

Een vergelijking van de farmacokinetische gegevens van de pediatrische en volwassen populatie toonde aan dat de voorspelde totale blootstelling (AUCτ) bij kinderen na toediening van een 9 mg/kg IV oplaaddosis vergelijkbaar was met die bij volwassenen na een 6 mg/kg IV oplaaddosis. De voorspelde totale blootstelling bij kinderen na IV onderhoudsdoseringen van 4 en 8 mg/kg tweemaal daags was vergelijkbaar met die bij volwassenen na IV onderhoudsdoseringen van respectievelijk 3 en 4 mg/kg tweemaal daags. De voorspelde totale blootstelling bij kinderen na een orale onderhoudsdosis

van 9 mg/kg (maximaal 350 mg) tweemaal daags was vergelijkbaar met die bij volwassenen na 200 mg oraal tweemaal daags. Na een 8 mg/kg intraveneuze dosis zal de voriconazolblootstelling ongeveer 2 keer hoger zijn dan na een 9 mg/kg orale dosis.

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

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

Verminderde nierfunctie
Bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (serumcreatininespiegel >2,5 mg/dl) treedt accumulatie op van de intraveneuze drager, SBECD (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In reproductiestudies bleek voriconazol teratogeen bij ratten en embryotoxisch bij konijnen bij dezelfde systemische blootstellingen als bij de mens bij therapeutische doses. In studies naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten bij lagere blootstellingen dan bij de mens bij therapeutische doses, verlengde voriconazol de draagtijd en de duur van de baring en veroorzaakte het dystokie met daaruit voortvloeiende mortaliteit voor de moeder en een verminderde perinatale overleving voor de jongen. De effecten op de baring worden waarschijnlijk gemedieerd door soortspecifieke mechanismen, waarbij een verlaging van de oestradiolspiegels betrokken is, en komen overeen met die van andere antimycotica uit de klasse der azoolderivaten. De toediening van voriconazol veroorzaakte

geen vermindering van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten bij blootstellingen gelijk aan die verkregen bij therapeutische doses bij mensen.

Preklinische gegevens over de intraveneuze drager, SBECD gaven aan dat vacuolatie van het urinewegepitheel en activering van de macrofagen in de lever en de longen de voornaamste effecten waren bij toxiciteitsstudies met herhaalde doses. Daar de GPMT (guinea pig maximisation test) uitslag positief was, dienen voorschrijvers zich bewust te zijn van het overgevoeligheidspotentieel van de intraveneuze formulering. Standaard genotoxiciteits- en reproductiestudies met de hulpstof SBECD laten geen speciale gevaren voor mensen zien. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd met SBECD. Een onzuiverheid aanwezig in SBECD blijkt een alkylerende mutagene verbinding te zijn, die carcinogeen is bij knaagdieren. Deze onzuiverheid moet worden gezien als een bestanddeel met carcinogeen potentieel bij mensen. In het licht van deze gegevens dient de duur van de behandeling met de intraveneuze formulering niet langer dan zes maanden te zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sulfobutylether-β-cyclodextrine natrium (SBE-β-CD)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Voriconazol Sandoz 200 mg mag niet gelijktijdig met andere intraveneuze middelen in dezelfde infuuslijn of canule worden geïnfundeerd. Wanneer de infusie met Voriconazol Sandoz 200 mg voltooid is, mag de lijn worden gebruikt om andere intraveneuze middelen toe te dienen.

Bloedproducten en kortdurende infusie van geconcentreerde oplossingen van elektrolyten:
Elektrolytverstoringen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie dienen gecorrigeerd te worden voordat wordt gestart met de voriconazoltherapie (zie rubriek 4.2 en 4.4). Voriconazol Sandoz 200 mg mag niet gelijktijdig worden toegediend met enig bloedproduct of enige kortdurende infusie met geconcentreerde oplossingen van elektrolyten, zelfs niet als de twee infusies via aparte lijnen lopen.

Totale parenterale voeding: Totale parenterale voeding (TPV) hoeft niet te worden stopgezet als Voriconazol Sandoz 200 mg erbij wordt voorgeschreven, maar moet wel door een andere lijn worden geïnfundeerd. Indien het wordt geïnfundeerd door een multipel-lumen katheter, dient TPV te worden toegediend door een andere poort dan gebruikt voor Voriconazol Sandoz 200 mg. Voriconazol Sandoz 200 mg mag niet worden verdund met 4,2% natriumbicarbonaat oplossing voor infusie. Verenigbaarheid met andere concentraties is niet bekend.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen behalve met die genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na reconstitutie van de oplossing:
Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 ºC tot 8 ºC.

Na verdunnen tot de oplossing voor infusie:
Chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie is aangetoond gedurende 3 uur bij 20 ºC tot 30 ºC.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product, als het eenmaal gereconstitueerd is, meteen worden gebruikt. Indien het niet meteen wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en condities voorafgaande aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 ºC tot 8 ºC (in een koelkast), tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30ºC.

Voor bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel en verdunning tot oplossing voor infusie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

25 ml kleurloze type I glazen injectieflacon, afgesloten met rubber vriesdroogstoppen en verzegeld met aluminium flip-off verzegeling met plastic schijf en in een kartonnen doos geplaatst.

Verpakkingsgrootten:
1, 5, 10 injectieflacon(s)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Het poeder wordt eerst gereconstitueerd met hetzij 19 ml water voor injecties hetzij 19 ml natriumchloride-oplossing voor infusie 9 mg/ml (0,9%) tot een extraheerbaar volume van 20 ml helder concentraat dat 10 mg/ml voriconazol bevat. Het wordt aanbevolen om een standaard (niet geautomatiseerde) injectiespuit van 20 ml te gebruiken om er zeker van te zijn dat de exacte hoeveelheid (19,0 ml) water voor injecties of natriumchloride-oplossing voor infusie 9 mg/ml (0,9%) is toegevoegd. Gooi de injectieflacon weg als het vacuüm het verdunningsmiddel niet de flacon intrekt. Schud de injectieflacon totdat alle poeder is opgelost. Dit geneesmiddel is uitsluitend voor enkelvoudig gebruik en alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid en alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor toediening wordt het vereiste volume van het gereconstitueerde concentraat toegevoegd aan een aanbevolen verenigbare infusievloeistof (hieronder gespecificeerd) om een definitieve voriconazol-oplossing te verkrijgen die 0,5 tot 5 mg/ml voriconazol bevat.

Vereiste hoeveelheden voriconazol-concentraat 10 mg/ml

Lichaamsgewicht	**Hoeveelheid voriconazol-concentraat (10 mg/ml) vereist voor:**				
	3 mg/kg	**4 mg/kg**	**6 mg/kg**	**8 mg/kg**	**9 mg/kg**

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

De gereconstitueerde oplossing kan worden verdund met:

9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor infusie
Samengestelde natriumlactaat-oplossing voor intraveneuze infusie
5% glucose en Ringer lactaat-oplossing voor intraveneuze infusie
5% glucose en 0,45% natriumchloride-oplossing voor intraveneuze infusie
5% glucose-oplossing voor intraveneuze infusie
5% glucose in 20 mEq kaliumchloride-oplossing voor intraveneuze infusie
0,45% natriumchloride-oplossing voor intraveneuze infusie
5% glucose en 0,9% natriumchloride-oplossing voor intraveneuze infusie

Het is niet bekend of voriconazol verenigbaar is met andere dan de hierboven of in rubriek 6.2 genoemde verdunningsmiddelen.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 113190

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2014
Datum van laatste verlening: 21 januari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 8 juni 2023