

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voriconazol Fosun Pharma 200 mg, poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol.

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

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 217,6 mg natrium.

Elke injectieflacon bevat 3,2 g sulfobutylbetadex-natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie: wit - gelyofiliseerd(e) koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Voriconazol Fosun Pharma 200 mg, is een breedspectrumantimycoticum uit de groep van triazolen en is als volgt geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 2 jaar en ouder:
- Behandeling van invasieve aspergillose.
- Behandeling van candidemie bij niet-neutropenische patiënten.
- Behandeling van fluconazolresistente, ernstige, invasieve *Candida-infecties* (waaronder *C. krusei*).
- Behandeling van ernstige schimmelinfecties, veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.
- Voriconazol Fosun Pharma 200 mg moet in eerste instantie worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties.
- Profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij ontvangers van allogene hemopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) met hoog risico.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten worden gemonitord en, indien nodig, gecorrigeerd alvorens een behandeling met voriconazol in te stellen en tijdens behandeling met voriconazol (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen wordt dat Voriconazol Fosun Pharma 200 mg wordt toegediend bij een maximale snelheid van 3 mg/kg per uur over een periode van 1 tot 3 uur.

Behandeling

Volwassenen

De behandeling moet worden ingesteld met het gespecificeerde schema met een oplaaddosis van Voriconazol Fosun Pharma 200 mg om op dag 1 plasmaconcentraties te bereiken die steady state benaderen.

Gedetailleerde informatie over doseringsaanbevelingen wordt gegeven in de volgende tabel:

Schema met oplaaddosis (eerste 24 uur)	6 mg/kg om de 12 uur
Onderhoudsdosis (na eerste 24 uur)	4 mg/kg tweemaal daags

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

Duur van behandeling

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn, afhankelijk van de klinische en mycologische respons van de patiënt. Voor een langdurige blootstelling aan voriconazol gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) moeten de voordelen en de risico's zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Aanpassing van de dosering (volwassenen)

Als een patiënt een intraveneuze behandeling bij 4 mg/kg tweemaal daags niet kan verdragen, moet de dosis worden verlaagd tot 3 mg/kg tweemaal daags.

Bij gebruik als profylaxe, zie hieronder.

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

Voriconazol moet worden toegediend zoals bij kinderen, omdat metabolisatie van voriconazol bij deze jonge adolescenten mogelijk meer vergelijkbaar is met die bij kinderen dan met die bij volwassenen.

Het aanbevolen doseringsschema is als volgt:

Schema met oplaaddosis (eerste 24 uur)	9 mg/kg om de 12 uur
Onderhoudsdosis (na eerste 24 uur)	8 mg/kg tweemaal daags

Opmerking: gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse bij 112 immuungecompromitteerde pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar en 26 immuungecompromitteerde adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 17 jaar.

Aanbevolen wordt om de behandeling in te stellen met een intraveneus schema; een oraal schema dient pas overwogen te worden nadat er een significante klinische verbetering is opgetreden. Het dient te worden vermeld dat een intraveneuze dosis van 8 mg/kg leidt tot een blootstelling aan voriconazol die ongeveer het 2-voud is van die van een orale dosis van 9 mg/kg.

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

Voriconazol moet worden toegediend zoals bij volwassenen.

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

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

Gebruik bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar met lever- of nierinsufficiëntie is niet onderzocht (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Profylaxe bij volwassenen en kinderen

Profylaxe moet worden ingesteld op de dag van de transplantatie en kan tot 100 dagen worden toegediend. Profylaxe moet zo kort mogelijk zijn, afhankelijk van het risico op het ontwikkelen van

een invasieve schimmelinfectie (invasive fungal infection, IFI), zoals gedefinieerd door neutropenie of immunosuppressie. Profylaxe mag uitsluitend voortgezet worden tot 180 dagen na de transplantatie in geval van voortgezette immunosuppressie of graft versus host-disease (GvHD) (zie rubriek 5.1).

Dosering

Het aanbevolen doseringsschema voor profylaxe is hetzelfde schema als dat voor de behandeling in de respectieve leeftijdsgroepen.

Zie de behandelingstabellen hierboven.

Duur van profylaxe

De veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van voriconazol gedurende langer dan 180 dagen zijn niet voldoende bestudeerd in klinisch onderzoek.

Voor het gebruik van voriconazol bij profylaxe gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) moeten de voordelen en de risico's zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De volgende instructies zijn van toepassing op zowel behandeling als profylaxe

Aanpassing van de dosering

Voor profylactisch gebruik worden geen dosisaanpassingen aanbevolen ingeval de werkzaamheid uitblijft of bij behandelingsgerelateerde bijwerkingen. In het geval van behandelingsgerelateerde bijwerkingen moeten stopzetting van de behandeling met voriconazol en gebruik van een alternatief antimycoticum worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Aanpassingen van de dosering bij gelijktijdig gebruik

Rifabutine of fenytoïne kunnen gelijktijdig worden toegediend met voriconazol als de onderhoudsdosis van voriconazol wordt verhoogd tot intraveneuze toediening van 5 mg/kg tweemaal daags; zie rubriek 4.4 en 4.5.

Efavirenz kan gelijktijdig worden toegediend met voriconazol als de onderhoudsdosis van voriconazol wordt verhoogd tot 400 mg om de 12 uur en de dosis efavirenz wordt verlaagd met 50%, d.w.z. tot 300 mg eenmaal daags. Wanneer de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de initiële dosering van efavirenz worden hervat (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Ouderen

Een aanpassing van de dosis is niet nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige tot ernstig nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) treedt accumulatie van het intraveneuze vehiculum, SBECD, op. Bij deze patiënten moet oraal voriconazol worden toegediend, tenzij een evaluatie van de risico's/voordelen het gebruik van intraveneus voriconazol voor de patiënt rechtvaardigt. Serumcreatininewaarden moeten nauwlettend worden gemonitord bij deze patiënten en, als deze stijgen, moet worden overwogen om over te schakelen op een behandeling met oraal voriconazol (zie rubriek 5.2).

Voriconazol wordt met hemodialyse verwijderd met een klaring van 121 ml/min. Een hemodialysesessie van 4 uur verwijdert voriconazol in onvoldoende mate om een dosisaanpassing te rechtvaardigen.

Het intraveneuze vehiculum, SBECD, wordt met hemodialyse verwijderd met een klaring van 55 ml/min.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) die voriconazol toegediend krijgen, wordt aanbevolen de standaardschema's met oplaaddosis te gebruiken, maar de onderhoudsdosis te halveren (zie rubriek 5.2).

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

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid van Voriconazol Fosun Pharma 200 mg bij patiënten met abnormale leverfunctietestwaarden (aspartaattransaminase [ASAT], alaninetransaminase [ALAT], alkalische fosfatase [AF] of totaalbilirubine > 5 maal de normale bovengrens).

Voriconazol is in verband gebracht met verhoogde leverfunctietestwaarden en een toename van klinische tekenen van leverschade, zoals geelzucht, en mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis als het voordeel opweegt tegen het potentiële risico. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moeten nauwlettend worden gemonitord voor geneesmiddeltoxiciteit (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voriconazol Fosun Pharma 200 mg moet worden gereconstitueerd en verdund (zie rubriek 6.6) alvorens het toe te dienen met een intraveneuze infusie. Niet bestemd voor bolusinjectie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten, terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine of ivabradine, omdat verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot QTc-verlenging en zeldzame gevallen van torsades de pointes (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening met rifampicine, carbamazepine en fenobarbital, omdat deze geneesmiddelen waarschijnlijk leiden tot een significante daling van de plasmaconcentraties van voriconazol (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van standaarddoses van voriconazol met efavirenz doses van eenmaal daags 400 mg of hoger is gecontra-indiceerd, omdat efavirenz bij deze doses bij gezonde proefpersonen leidt tot een significante daling van de plasmaconcentraties van voriconazol. Voriconazol leidt ook tot significante stijgingen van de plasmaconcentraties van efavirenz (zie rubriek 4.5; voor lagere doses, zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening met een hoge dosis ritonavir (400 mg en hoger tweemaal daags), omdat ritonavir bij deze dosis bij gezonde proefpersonen leidt tot significante dalingen van de plasmaconcentraties van voriconazol (zie rubriek 4.5; voor lagere doses, zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening met ergotalkaloïden (ergotamine, dihydro-ergotamine), die CYP3A4-substraten zijn, omdat verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot ergotisme (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening met sirolimus, omdat voriconazol waarschijnlijk leidt tot significante stijgingen van de plasmaconcentraties van sirolimus (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening met sint-janskruid (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening met venetoclax bij het instellen van een behandeling met venetoclax en tijdens een dosistitratiefase van venetoclax, omdat voriconazol waarschijnlijk leidt tot

significante stijgingen van de plasmaconcentraties van venetoclax en tot een verhoogd risico op tumorlyssyndroom (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Voorzichtigheid is geboden wanneer Voriconazol Fosun Pharma 200 mg wordt voorgeschreven aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azolen (zie ook rubriek 4.8).

Duur van behandeling

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

Cardiovasculair

Voriconazol is in verband gebracht met verlenging van het QTc-interval. Er zijn zeldzame gevallen geweest van torsades de pointes bij patiënten die voriconazol gebruikten en risicofactoren vertoonden, zoals een voorgeschiedenis van cardiotoxische chemotherapie, cardiomyopathie, hypokaliëmie en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die mogelijk ertoe bijdroegen. Voriconazol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met potentieel proaritmische aandoeningen, zoals:

- Congenitale of verworven QTc-verlenging.
- Cardiomyopathie, met name bij hartfalen.
- Sinusbradycardie.
- Bestaande symptomatische aritmieën.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen. Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten worden gemonitord en, indien nodig, gecorrigeerd alvorens een behandeling met voriconazol in te stellen en tijdens behandeling met voriconazol (zie rubriek 4.2). Er is een onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers waarmee werd onderzocht welk effect enkelvoudige doses voriconazol, van maximaal 4 maal de gebruikelijke dagelijkse dosis, op het QTc-interval hadden. Geen enkele proefpersoon had een interval dat de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec overschreed (zie rubriek 5.1).

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties, voornamelijk blozen en misselijkheid, zijn waargenomen tijdens toediening van de intraveneuze formulering van voriconazol. Afhankelijk van de ernst van de symptomen moet worden overwogen om de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

Levertoxiciteit

In klinisch onderzoek zijn er tijdens de behandeling met voriconazol gevallen geweest van ernstige leverreacties (waaronder klinische hepatitis, cholestase en fulminant leverfalen, met inbegrip van gevallen met fatale afloop). Gevallen van leverreacties bleken voornamelijk op te treden bij patiënten met ernstige, onderliggende medische aandoeningen (voornamelijk hematologische maligniteit). Leverreacties van voorbijgaande aard, waaronder hepatitis en geelzucht, zijn voorgekomen bij patiënten zonder andere identificeerbare risicofactoren. Leverdisfunctie was gewoonlijk omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Monitoring van de leverfunctie

Patiënten die Voriconazol Fosun Pharma 200 mg krijgen, moeten nauwlettend worden gemonitord voor levertoxiciteit. Bij het instellen van een behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg en ten minste wekelijks gedurende de eerste maand van de behandeling moet de klinische behandeling bestaan uit laboratoriumonderzoek van de leverfunctie (met name ASAT en ALAT). De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn; als echter op basis van een beoordeling van de voordelen en de risico's de behandeling wordt voortgezet (zie rubriek 4.2), kan de frequentie van monitoring worden verlaagd tot maandelijks als er geen veranderingen zijn in de leverfunctietestwaarden.

Als de leverfunctietestwaarden aanzienlijk verhogen, moet de behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg worden gestaakt, tenzij het medische oordeel over de risico's en voordelen van de behandeling een voortgezet gebruik voor de patiënt rechtvaardigt.

Zowel bij kinderen als volwassenen moet de leverfunctie worden gemonitord.

Ernstige dermatologische bijwerkingen

- Fototoxiciteit

Verder is Voriconazol Fosun Pharma 200 mg in verband gebracht met fototoxiciteit, waaronder reacties zoals efeliden, lentigo, actinische keratose en pseudoporfyrie. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten, met inbegrip van kinderen, blootstelling aan direct zonlicht vermijden tijdens de behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg en maatregelen nemen, zoals beschermende kleding dragen en een zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF) gebruiken.

- Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC)

Plaveiselcelcarcinoom van de huid is gemeld bij patiënten, waarbij sommigen eerdere fototoxische reacties hebben gemeld. Als fototoxische reacties optreden, moet multidisciplinair advies worden ingewonnen, moet de behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg worden gestaakt, moet het gebruik van een alternatief antimycoticum worden overwogen en moet de patiënt worden doorverwezen naar een dermatoloog. Als de behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg wordt voortgezet, moet op systematische en regelmatige basis een dermatologische evaluatie plaatsvinden zodat premaligne laesies vroeg kunnen worden opgespoord en behandeld. De behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg moet worden gestaakt als premaligne huidlaesies of plaveiselcelcarcinoom worden vastgesteld (zie hieronder de rubriek over Langdurige behandeling).

- Ernstige bijwerkingen van de huid

Ernstige bijwerkingen van de huid (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's), zoals stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld met het gebruik van voriconazol. Als een patiënt een rash ontwikkelt, moet die patiënt nauwlettend worden gemonitord en moet de behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg worden gestaakt als laesies verergeren.

Voorvallen met betrekking tot de bijniere

Bijnierinsufficiëntie is gemeld bij patiënten die andere azolen kregen (bijvoorbeeld ketoconazol).

Omkeerbare gevallen van bijnierinsufficiëntie zijn gemeld bij patiënten die voriconazol kregen.

Patiënten die langdurig werden behandeld met voriconazol en corticosteroïden (waaronder inhalatiecorticosteroïden, zoals budesonide, en intranasale corticosteroïden) moeten zowel tijdens de behandeling als wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt, nauwlettend worden gemonitord voor bijnierschorsdisfunctie (zie rubriek 4.5).

Langdurige behandeling

Voor langdurige blootstelling (behandeling of profylaxe) gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) moeten de voordelen zorgvuldig tegen de risico's worden afgewogen en daarom moeten artsen de noodzaak overwegen om de blootstelling aan Voriconazol Fosun Pharma 200 mg te beperken (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) is gemeld in verband met langdurige behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg.

Bij transplantatiepatiënten is niet-infectieuze periostitis met verhoogde waarden voor fluoride en alkalische fosfatase gemeld. Als een patiënt skeletpijn ontwikkelt en radiologische bevindingen overeenstemmen met periostitis, moet na multidisciplinair advies overwogen worden om de behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg te staken.

Bijwerkingen met betrekking tot het gezichtsvermogen

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

Bijwerkingen met betrekking tot de nieren

Acuut nierfalen is waargenomen bij ernstig zieke patiënten die werden behandeld met Voriconazol Fosun Pharma. Patiënten die worden behandeld met voriconazol, worden mogelijk gelijktijdig behandeld met nefrotoxische geneesmiddelen en hebben mogelijk gelijktijdige aandoeningen die kunnen leiden tot een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.8).

Monitoring van de nierfunctie

Patiënten moeten worden gemonitord voor het ontwikkelen van een abnormale nierfunctie. Dit moet bestaan uit laboratoriumonderzoek, met name serumcreatinine.

Monitoring van de pancreasfunctie

Patiënten, met name kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis (bijvoorbeeld recente chemotherapie, hemopoëtische stamceltransplantatie [HSCT]), moeten nauwlettend worden gemonitord tijdens de behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg.

In deze klinische situatie kan monitoring van serumamylase of serumlipase worden overwogen.

Pediatrie patiënten

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

- Ernstige dermatologische bijwerkingen (waaronder SCC)

De frequentie van fototoxiciteitsreacties is hoger bij pediatrie patiënten. Omdat een evolutie tot SCC is gemeld, zijn strenge maatregelen voor bescherming tegen licht gerechtvaardigd bij deze patiëntenpopulatie. Bij kinderen met letsels als gevolg van veroudering door licht, zoals lentigines of efeliden, wordt aanbevolen de zon te vermijden en wordt een dermatologische controle aanbevolen, ook nadat de behandeling is stopgezet.

Profylaxe

In geval van behandelingsgerelateerde bijwerkingen (hepatotoxiciteit, ernstige huidreacties zoals fototoxiciteit en SCC, ernstige of langdurige stoornissen van het gezichtsvermogen en periostitis), moeten stopzetting van de behandeling met voriconazol en het gebruik van een alternatief antimycoticum worden overwogen.

Fenytoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor)

Een zorgvuldige monitoring van de fenytoïnewaarden wordt aanbevolen wanneer fenytoïne gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend. Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne moet worden vermeden, 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, moet de dosis voriconazol worden verhoogd tot 400 mg om de 12 uur en moet de dosis efavirenz worden verlaagd tot 300 mg om de 24 uur (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.5).

Rifabutine (krachtige CYP450-inductor)

Een zorgvuldige monitoring van de volledige bloedceltelling en van bijwerkingen van rifabutine (bijvoorbeeld uveïtis) wordt aanbevolen wanneer rifabutine gelijktijdig met voriconazol wordt

toegediend. Gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine moet worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) moet worden vermeden, tenzij een evaluatie van het voordeel/risico voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt (zie rubriek 4.3 en 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen, omdat verwacht wordt dat voriconazol leidt tot een significante verhoging van de concentraties van everolimus. Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om doseringsaanbevelingen te kunnen geven in deze situatie (zie rubriek 4.5).

Naloxegol (CYP3A4-substraat)

Gelijktijdige toediening van voriconazol met naloxegol wordt niet aanbevolen, omdat verwacht wordt dat voriconazol leidt tot een significante verhoging van de concentraties van naloxegol. Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om voor naloxegol doseringsaanbevelingen te kunnen geven in deze situatie (zie rubriek 4.5).

Methadon (CYP3A4-substraat)

Frequente monitoring voor bijwerkingen en toxiciteit in verband met methadon, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met voriconazol, omdat methadonwaarden stegen na gelijktijdige toediening van voriconazol. Een dosisverlaging van methadon kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Kortwerkende opiaten (CYP3A4-substraat)

Een verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten waarvan de structuur vergelijkbaar is met die van alfentanil en die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijvoorbeeld sufentanil), moet worden overwogen wanneer deze gelijktijdig met voriconazol worden toegediend (zie rubriek 4.5). Aangezien de halfwaardetijd van alfentanil met een factor 4 wordt verlengd wanneer alfentanil gelijktijdig wordt toegediend met voriconazol, en in een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek het gelijktijdige gebruik van voriconazol met fentanyl leidde tot een toename van de gemiddelde AUC_{0-∞} van fentanyl, kan een frequente monitoring voor bijwerkingen in verband met opiaten (waaronder een langere monitoringperiode van de ademhaling) noodzakelijk zijn.

Langwerkende opiaten (CYP3A4-substraat)

Een verlaging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijvoorbeeld hydrocodon), moet worden overwogen wanneer deze gelijktijdig met voriconazol worden toegediend. Een frequente monitoring voor bijwerkingen in verband met opiaten kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van oraal voriconazol en oraal fluconazol leidde bij gezonde proefpersonen tot een significante stijging van de C_{max} en de AUC_τ van voriconazol. De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol waardoor dit effect zou worden geëlimineerd, zijn niet vastgesteld. Monitoring voor bijwerkingen die verband houden met voriconazol wordt aanbevolen als voriconazol achtereenvolgens na fluconazol wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 217,6 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 11% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Cyclodextrinegehalte

Dit geneesmiddel bevat sulfobutylbetadex-natrium. Elke injectieflacon bevat 3,2 g sulfobutylbetadex-natrium. Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis kan ophoping van cyclodextrinen optreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voriconazol wordt gemetaboliseerd door, en heeft een remmend effect op de activiteit van, de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4. Remmers of inductoren van deze iso-enzymen kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen, en de kans bestaat dat voriconazol leidt tot een stijging van de plasmaconcentraties van stoffen die gemetaboliseerd worden door deze CYP450-iso-enzymen, met name stoffen die gemetaboliseerd worden door een CYP3A4-remmer, hoewel de toename van de AUC afhankelijk is van het substraat (zie onderstaande tabel).

Tenzij anders gespecificeerd, is onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij gezonde, volwassen mannen waarbij een meervoudige dosering tot steady state werd gebruikt met oraal voriconazol bij 200 mg tweemaal daags (BID). Deze resultaten zijn relevant voor andere populaties en toedieningswegen.

Voriconazol moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die gelijktijdig medicatie gebruiken waarvan bekend is dat die het QTc-interval verlengen. Wanneer ook de kans bestaat dat voriconazol leidt tot een stijging van de plasmaconcentraties van stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4-iso-enzymen (bepaalde antihistaminica, kinidine, cisapride, pimozide en ivabradine), is gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd (zie hieronder en rubriek 4.3).

Tabel met interacties

Interacties tussen voriconazol en andere geneesmiddelen worden gegeven in de onderstaande tabel (eenmaal daags als 'QD', tweemaal daags als 'BID', driemaal daags als 'TID' en niet bepaald als 'NB'). Voor elke farmacokinetische parameter is de richting van de pijl gebaseerd op het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de geometrische gemiddelde verhouding: binnen (\leftrightarrow), onder (\downarrow) of boven (\uparrow) het bereik van 80-125%. De asterisk (*) duidt een interactie in twee richtingen aan. AUC_τ, AUC_t en AUC_{0-∞} geven het gebied onder de curve weer over een doseringsinterval, respectievelijk van tijdstip nul tot de tijd met detecteerbare meting en van tijdstip nul tot oneindig.

De interacties in de tabel worden gegeven in de volgende volgorde: contra-indicaties, interacties die een aanpassing van de dosis noodzakelijk maken en zorgvuldige klinische en/of biologische monitoring, en tot slot interacties die farmacokinetisch gezien niet significant zijn maar van klinisch belang kunnen zijn in dit therapeutische gebied.

Geneesmiddel [interactiemechanisme]	Interactie Veranderingen in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen m.b.t. gelijktijdige toediening
Astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, terfenadine en ivabradine <i>[CYP3A4-substraten]</i>	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden tot QTc-verlenging en zeldzame gevallen van torsades de pointes	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (bijvoorbeeld fenobarbital, mefobarbital) <i>[krachtige CYP450-inductoren]</i>	Hoewel niet onderzocht, is het waarschijnlijk dat carbamazepine en langwerkende barbituraten leiden tot een significante daling van de	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

	plasmaconcentraties van voriconazol.	
<p>Efavirenz (een niet-nucleoside reversetranscriptaseremmer) [CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID*</p>	<p>C_{max} van efavirenz ↑38% AUC_τ van efavirenz ↑44% C_{max} van voriconazol ↓61% AUC_τ van voriconazol ↓77%</p> <p>Vergeleken met efavirenz 600 mg QD, C_{max} van efavirenz ↔ AUC_τ van efavirenz ↑17%</p> <p>Vergeleken met voriconazol 200 mg BID, C_{max} van voriconazol ↑23% AUC_τ van voriconazol ↓7%</p>	<p>Gebruik van standaarddoses voriconazol met doses efavirenz van 400 mg QD of hoger is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Voriconazol kan gelijktijdig worden toegediend met efavirenz als de onderhoudsdosis van voriconazol wordt verhoogd tot 400 mg BID en de dosis efavirenz wordt verlaagd tot 300 mg QD. Wanneer de behandeling met voriconazol wordt stopgezet, moet de initiële dosis efavirenz worden hervat (zie rubriek 4.2 en 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloïden (bijvoorbeeld ergotamine en dihydro-ergotamine) [CYP3A4-substraten]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een stijging van de plasmaconcentraties van ergotalkaloïden en tot ergotisme.</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Rifabutine [krachtige CYP450-inductor]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met voriconazol 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>C_{max} van voriconazol ↓69% AUC_τ van voriconazol ↓78%</p> <p>Vergeleken met voriconazol 200 mg BID, C_{max} van voriconazol ↓4% AUC_τ van voriconazol ↓32%</p> <p>C_{max} van rifabutine ↑195% AUC_τ van rifabutine ↑331% Vergeleken met voriconazol 200 mg BID, C_{max} van voriconazol ↑104% AUC_τ van voriconazol ↑87%</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine moet worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. De onderhoudsdosis van voriconazol kan worden verhoogd tot 5 mg/kg BID intraveneus of van 200 mg tot 350 mg BID oraal (100 mg tot 200 mg BID oraal bij patiënten die minder dan 40 kg wegen) (zie rubriek 4.2).</p> <p>Een zorgvuldige monitoring van de volledige bloedceltelling en van bijwerkingen van rifabutine (bijvoorbeeld uveïtis) wordt aanbevolen wanneer rifabutine gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend.</p>
<p>Rifampicine (600 mg QD) [krachtige CYP450-inductor]</p>	<p>C_{max} van voriconazol ↓93% AUC_τ van voriconazol ↓96%</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Ritonavir (proteaseremmer) [krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</p>	<p>C_{max} en AUC_τ van ritonavir</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doses ritonavir (400 mg en hoger,</p>

Hoge dosis (400 mg BID)	↔ C _{max} van voriconazol ↓66% AUC _τ van voriconazol ↓82%	BID) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Lage dosis (100 mg BID)*	C _{max} van ritonavir ↓25% AUC _τ van ritonavir ↓13% C _{max} van voriconazol ↓24% AUC _τ van voriconazol ↓39%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg BID) moet worden vermeden, tenzij een evaluatie 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 voriconazol 400 mg, enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, AUC _{0-∞} van voriconazol ↓59%	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Venetoclax [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van venetoclax.	Gelijktijdige toediening van voriconazol is gecontra-indiceerd bij het instellen en tijdens de dosistitratiefase van venetoclax (zie rubriek 4.3). Een dosisverlaging van venetoclax is nodig volgens de voorschrijfinformatie tijdens stabiele dagelijkse dosering; nauwlettende monitoring voor tekenen van toxiciteit wordt aanbevolen.
Everolimus [CYP3A4-substraat, P-gp-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van everolimus.	Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen, omdat verwacht wordt dat voriconazol leidt tot een significante verhoging van de concentraties van everolimus (zie rubriek 4.4).
Naloxegol [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een significante stijging van de plasmaconcentraties van naloxegol.	Gelijktijdige toediening van voriconazol met naloxegol wordt niet aanbevolen, omdat er onvoldoende gegevens zijn om in deze situatie doseringsaanbevelingen te geven voor naloxegol (zie rubriek 4.4).
Fluconazol (200 mg QD) [CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer]	C _{max} van voriconazol ↑57% AUC _τ van voriconazol ↑79% C _{max} van fluconazol NB AUC _τ van fluconazol NB	De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol waardoor dit effect zou worden geëlimineerd, zijn niet vastgesteld. Monitoring voor bijwerkingen die verband houden met voriconazol wordt aanbevolen als voriconazol

		achtereenvolgens na fluconazol wordt gebruikt.
<p>Fenytöine [CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID)*</p>	<p>C_{max} van voriconazol ↓49% AUC_τ van voriconazol ↑69%</p> <p>C_{max} van fenytoïne ↑67% AUC_τ van fenytoïne ↑81% Vergeleken met voriconazol 200 mg BID, C_{max} van voriconazol ↑34% AUC_τ van voriconazol ↑39%</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne moet worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Zorgvuldige monitoring van de plasmawaarden van fenytoïne wordt aanbevolen.</p> <p>Fenytoïne kan gelijktijdig met voriconazol worden toegediend als de onderhoudsdosis van voriconazol wordt verhoogd tot 5 mg/kg BID i.v. of van 200 mg tot 400 mg BID oraal (100 mg tot 200 mg BID oraal bij patiënten die minder dan 40 kg wegen) (zie rubriek 4.2).</p>
<p>Letermovir [CYP2C- en CYP2C19-inductor]</p>	<p>C_{max} van voriconazol ↓39% AUC₀₋₁₂ van voriconazol ↓44% C₁₂ van voriconazol ↓51%</p>	<p>Als gelijktijdige toediening van voriconazol met letermovir niet kan worden vermeden, moet worden gemonitord voor verlies van de werkzaamheid van voriconazol.</p>
<p>Anticoagulantia</p> <p>Warfarine (enkelvoudige dosis van 30 mg, gelijktijdig toegediend met 300 mg voriconazol BID) [CYP2C9-substraat]</p> <p>Andere orale cumarinederivaten (bijvoorbeeld fenprocoumon, acenocoumarol) [CYP2C9- en CYP3A4- substraten]</p>	<p>De maximale stijging van de protrombinetijd was ongeveer een factor 2.</p> <p>Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol leiden tot een stijging van de plasmaconcentraties van cumarinederivaten die kunnen leiden tot een toename van de protrombinetijd.</p>	<p>Nauwlettende monitoring van de protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietests wordt aanbevolen, en de dosis anticoagulantia moet dienovereenkomstig worden aangepast.</p>
<p>Ivacaftor [CYP3A4-substraat]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een stijging van de plasmaconcentraties van ivacaftor met risico op meer bijwerkingen.</p>	<p>Een dosisverlaging van ivacaftor wordt aanbevolen.</p>
<p>Benzodiazepinen (bijvoorbeeld midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4-substraten]</p>	<p>Hoewel niet klinisch onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een</p>	<p>Een dosisverlaging van benzodiazepinen moet worden overwogen.</p>

	stijging van de plasmaconcentraties van benzodiazepinen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4, en daardoor een verlengd sederend effect veroorzaakt.	
Tolvaptan [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet klinisch onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een stijging van de plasmaconcentraties van tolvaptan.	Als gelijktijdige toediening van voriconazol met tolvaptan niet kan worden vermeden, wordt een dosisverlaging van tolvaptan aanbevolen.
Immunosuppressiva [CYP3A4-substraten]	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, C_{max} van sirolimus $\uparrow 6,6$-voud $AUC_{0-\infty}$ van sirolimus $\uparrow 11$-voud</p> <p>C_{max} van ciclosporine $\uparrow 13\%$ AUC_T van ciclosporine $\uparrow 70\%$</p> <p>C_{max} van tacrolimus $\uparrow 117\%$ AUC_T van tacrolimus $\uparrow 221\%$</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Wanneer een behandeling met voriconazol wordt ingesteld bij patiënten die al ciclosporine gebruiken, wordt aanbevolen de dosis ciclosporine te halveren en de ciclosporinewaarde zorgvuldig te monitoren. Verhoogde ciclosporinewaarden zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt, moeten de ciclosporinewaarden zorgvuldig worden gemonitord en, indien nodig, de dosis verhoogd.</u></p> <p>Wanneer een behandeling met voriconazol wordt ingesteld bij patiënten die al tacrolimus gebruiken, wordt aanbevolen de dosis tacrolimus tot een derde van de oorspronkelijke dosis te verlagen en de tacrolimuswaarde zorgvuldig te monitoren. Verhoogde tacrolimuswaarden zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. <u>Wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt, moeten de</u></p>
Sirolimus (enkelvoudige dosis van 2 mg)		
Ciclosporine (bij stabiele personen die een niertransplantatie hebben ondergaan en chronisch behandeld worden met ciclosporine)		
Tacrolimus (enkelvoudige dosis van 0,1 mg/kg)		

		<u>tacrolimuswaarden zorgvuldig worden gemonitord en, indien nodig, de dosis verhoogd.</u>
Langwerkende opiaten [CYP3A4-substraten] Oxycodon (enkelvoudige dosis van 10 mg)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, C _{max} van oxycodon ↑1,7-voud AUC _{0-∞} van oxycodon ↑3,6-voud	Een verlaging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijvoorbeeld hydrocodon), moet worden overwogen. Een frequente monitoring voor bijwerkingen die verband houden met opiaten kan noodzakelijk zijn.
Methadon (32-100 mg QD) [CYP3A4-substraat]	C _{max} van R-methadon (actief) ↑31% AUC _τ van R-methadon (actief) ↑47% C _{max} van S-methadon ↑65% AUC _τ van S-methadon ↑103%	Een frequente monitoring voor bijwerkingen en toxiciteit in verband met methadon, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen. Een dosisverlaging van methadon kan noodzakelijk zijn.
Niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's) [CYP2C9-substraten] Ibuprofen (enkelvoudige dosis van 400 mg) Diclofenac (enkelvoudige dosis van 50 mg)	C _{max} van S-ibuprofen ↑20% AUC _{0-∞} van S-ibuprofen ↑100% C _{max} van diclofenac ↑114% AUC _{0-∞} van diclofenac ↑78%	Een frequente monitoring voor bijwerkingen en toxiciteit die verband houden met NSAID's wordt aanbevolen. Een dosisverlaging van NSAID's kan noodzakelijk zijn.
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19-remmer; CYP2C19- en CYP3A4-substraat]	C _{max} van omeprazol ↑116% AUC _τ van omeprazol ↑280% C _{max} van voriconazol ↑15% AUC _τ van voriconazol ↑41% Voriconazol kan ook een remmend effect hebben op andere protonpompremmers die CYP2C19-substraten zijn, wat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van die geneesmiddelen.	Een aanpassing van de dosis voriconazol wordt niet aanbevolen. Wanneer een behandeling met voriconazol wordt ingesteld bij patiënten die al doses van 40 mg omeprazol of hoger krijgen, wordt aanbevolen de dosis omeprazol te halveren.
Orale anticonceptiva* [CYP3A4-substraat; CYP2C19-remmer] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	C _{max} van ethinylestradiol ↑36% AUC _τ van ethinylestradiol ↑61% C _{max} van norethisteron ↑15% AUC _τ van norethisteron ↑53% C _{max} van voriconazol ↑14% AUC _τ van voriconazol ↑46%	Monitoring voor bijwerkingen die verband houden met orale anticonceptiva, alsook voor bijwerkingen van voriconazol, wordt aanbevolen.
Kortwerkende opiaten [CYP3A4-substraten]		Een verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere

<p>Alfentanil (enkelvoudige dosis van 20 µg/kg, met gelijktijdig gebruik van naloxon)</p> <p>Fentanyl (enkelvoudige dosis van 5 µg/kg)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, AUC_{0-∞} van alfentanil ↑6-voud</p> <p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, AUC_{0-∞} van fentanyl ↑1,34-voud</p>	<p>kortwerkende opiaten waarvan de structuur vergelijkbaar is met die van alfentanil en die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bijvoorbeeld sufentanil), moet worden overwogen.</p> <p>Een verlengde en frequente monitoring voor onderdrukte ademhaling en andere bijwerkingen die verband houden met opiaten, wordt aanbevolen.</p>
<p>Statinen (bijvoorbeeld lovastatine) [CYP3A4-substraten]</p>	<p>Hoewel niet klinisch onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een stijging van de plasmaconcentraties van statinen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4, en rabdomyolyse kan veroorzaken.</p>	<p>Een dosisverlaging van statinen moet worden overwogen.</p>
<p>Sulfonylureumderivaten (bijvoorbeeld tolbutamide, glipizide, glyburide) [CYP2C9-substraten]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een stijging van de plasmaconcentraties van sulfonylureumderivaten en hypoglykemie veroorzaakt.</p>	<p>Zorgvuldige monitoring van de bloedglucosewaarde wordt aanbevolen. Een dosisverlaging van sulfonylureumderivaten moet worden overwogen.</p>
<p>Vinca-alkaloïden (bijvoorbeeld vincristine en vinblastine) [CYP3A4-substraten]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het waarschijnlijk dat voriconazol leidt tot een stijging van de plasmaconcentraties van vinca-alkaloïden en kan leiden tot neurotoxiciteit.</p>	<p>Een dosisverlaging van vinca-alkaloïden moet worden overwogen.</p>
<p>Andere HIV-proteaseremmers (bijvoorbeeld saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* [CYP3A4-substraten en -remmers]</p>	<p>Niet klinisch onderzocht. Uit <i>in-vitro</i>-onderzoek is gebleken dat voriconazol een remmend effect kan hebben op het metabolisme van HIV-proteaseremmers en dat het metabolisme van voriconazol ook kan geremd worden door HIV-proteaseremmers.</p>	<p>Zorgvuldige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltoxiciteit en/of uitblijven van de werkzaamheid, en een dosisaanpassing kunnen noodzakelijk zijn.</p>
<p>Andere niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (NNRTI's) (bijvoorbeeld delavirdine, nevirapine)* [CYP3A4-substraten, -remmers of CYP450-inductoren]</p>	<p>Niet klinisch onderzocht. Uit <i>in-vitro</i>-onderzoek is gebleken dat het metabolisme van voriconazol kan worden geremd door NNRTI's en dat voriconazol een remmend effect kan hebben op het metabolisme van</p>	<p>Zorgvuldige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltoxiciteit en/of uitblijven van de werkzaamheid, en een dosisaanpassing kunnen noodzakelijk zijn.</p>

	<p>NNRTI's.</p> <p>De bevindingen van het effect van efavirenz op voriconazol duiden erop dat het metabolisme van voriconazol mogelijk wordt geïnduceerd door een NNRTI.</p>	
<p>Cimetidine (400 mg BID)</p> <p><i>[niet-specifieke CYP450-remmer en verhoogt de pH in de maag]</i></p>	<p>C_{max} van voriconazol ↑18%</p> <p>AUC_{τ} van voriconazol ↑23%</p>	Geen dosisaanpassing.
<p>Digoxine (0,25 mg QD)</p> <p><i>[P-gp-substraat]</i></p>	<p>C_{max} van digoxine ↔</p> <p>AUC_{τ} van digoxine ↔</p>	Geen dosisaanpassing.
<p>Indinavir (800 mg TID)</p> <p><i>[CYP3A4-remmer en -substraat]</i></p>	<p>C_{max} van indinavir ↔</p> <p>AUC_{τ} van indinavir ↔</p> <p>C_{max} van voriconazol ↔</p> <p>AUC_{τ} van voriconazol ↔</p>	Geen dosisaanpassing.
<p>Macrolide antibiotica</p> <p>Erytromycine (1 g BID)</p> <p><i>[CYP3A4-remmer]</i></p> <p>Azitromycine (500 mg QD)</p>	<p>C_{max} en AUC_{τ} van voriconazol ↔</p> <p>C_{max} en AUC_{τ} van voriconazol ↔</p> <p>Het effect van voriconazol op erytromycine of azitromycine is niet bekend.</p>	Geen dosisaanpassing.
<p>Mycofenolzuur (enkelvoudige dosis van 1 g)</p> <p><i>[UDP-glucuronyltransferasesubstraat]</i></p>	<p>C_{max} van mycofenolzuur ↔</p> <p>AUC_{τ} van mycofenolzuur ↔</p>	Geen dosisaanpassing.
<p>Corticosteroiden</p> <p>Prednisolon (enkelvoudige dosis van 60 mg)</p> <p><i>[CYP3A4-substraat]</i></p>	<p>C_{max} van prednisolon ↑11%</p> <p>$AUC_{0-\infty}$ van prednisolon ↑34%</p>	<p>Geen dosisaanpassing.</p> <p>Patiënten die langdurig worden behandeld met voriconazol en corticosteroiden (waaronder inhalatiecorticosteroiden, zoals budesonide, en intranasale corticosteroiden) moeten zowel tijdens de behandeling als wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt, nauwlettend worden gemonitord voor bijnierschorsdisfunctie (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Ranitidine (150 mg BID)</p> <p><i>[verhoogt de pH in de maag]</i></p>	<p>C_{max} en AUC_{τ} van voriconazol ↔</p>	Geen dosisaanpassing.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is niet bekend.

Voriconazol Fosun Pharma 200 mg mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het potentiële 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 moedermelk is niet onderzocht. Borstvoeding moet worden gestaakt wanneer een behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg wordt ingesteld.

Vruchtbaarheid

In een dieronderzoek werd geen verminderde vruchtbaarheid vastgesteld bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Voriconazol Fosun Pharma 200 mg heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het kan tijdelijke en omkeerbare veranderingen in gezichtsvermogen veroorzaken, waaronder wazig zien, veranderde/verbeterde visuele waarneming en/of fotofobie. Terwijl patiënten deze symptomen hebben, moeten zij potentieel gevaarlijke activiteiten vermijden, zoals een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij volwassenen is het veiligheidsprofiel van voriconazol gebaseerd op een geïntegreerde veiligheidsdatabase van meer dan 2000 proefpersonen (waaronder 1603 volwassen patiënten in therapeutische onderzoeken) en nog eens 270 volwassenen in onderzoeken naar profylaxe. Dit vertegenwoordigt een heterogene populatie, bestaande uit patiënten met een hematologische maligniteit, met HIV geïnfecteerde patiënten met slokdarmcandidiasis en refractaire schimmelinfecties, niet-neutropenische patiënten met candidemie of aspergillose en gezonde vrijwilligers.

De meest gemelde bijwerkingen waren verminderd gezichtsvermogen, pyrexie, huiduitslag, braken, misselijkheid, diarree, hoofdpijn, perifeer oedeem, afwijkende leverfunctietests, ademnood en buikpijn.

Doorgaans was de ernst van de bijwerkingen licht tot matig van aard. Er werden geen klinisch significante verschillen gezien wanneer de veiligheidsgegevens werden geanalyseerd volgens leeftijd, ras of geslacht.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Aangezien de meeste onderzoeken open onderzoeken waren, worden in de onderstaande tabel de bijwerkingen door alle oorzaken en hun frequentie categorieën volgens systeem/orgaanklasse gegeven voor 1873 volwassenen van gebundelde therapeutische (1603) en profylactische (270) onderzoeken.

De frequentie categorieën zijn de volgende: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroepering zijn bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

Bijwerkingen gemeld bij proefpersonen die voriconazol kregen:

Systeem/orgaan klasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		sinusitis	pseudomembraneuze colitis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					plaveiselcelcarcinoom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		agranulocytose ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anemie	beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie	gedissemineerde intravasale bloedstolling	
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	anafylactoïde reactie	
Endocriene aandoeningen			bijnierinsufficiëntie, hypothyroïdie	hyperthyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	perifeer oedeem	hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie			
Psychische stoornissen		depressie, hallucinatie, angst, insomnie, agitatie, verwarde toestand			
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	convulsie, syncope, tremor, hypertonie ³ , paresthesie, somnolentie, duizeligheid	hersenoedeem, encefalopathie ⁴ , extrapiramidale aandoening ⁵ , neuropathie perifeer, ataxie, hypo-esthesie, dysgeusie	hepatische encefalopathie, guillain-barrésyndroom, nystagmus	
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen afgenomen ⁶	retinabloeding	nervus opticus aandoening ⁷ , papiloedeem ⁸ , oculogyrische crisis, diplopie, scleritis, blefaritis	opticusatrofie, cornea-opaciteit	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			hypoacusis, vertigo, tinnitus		
Hartaandoeningen		supraventriculaire aritmie, tachycardie, bradycardie	ventrikelfibrilleren, ventriculaire extrasystoles, ventriculaire	torsades de pointes, volledig atrioventriculair blok,	

			tachycardie, elektrocardiogram QT verlengd, supraventriculaire tachycardie	bundeltakblok, nodaal ritme	
Bloedvataandoeningen		hypotensie, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	ademnood ⁹	'acute respiratory distress'-syndroom, pulmonaal oedeem			
Maagdarmsstelselaandoeningen	diarree, braken, buikpijn, misselijkheid	cheilitis, dyspepsie, constipatie, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, gezwollen tong, duodenitis, gastro-enteritis, glossitis		
Lever- en galaandoeningen	leverfunctiestoets afwijkend	geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis ¹⁰	leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiase		
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag	exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculo-papulair huiduitslag, pruritus, erytheem	stevens-johnsonsyndroom ⁸ , fototoxiciteit, purpura, urticaria, allergische dermatitis, papulaire huiduitslag, vlekkerige huiduitslag, eczeem	toxische epidermale necrolyse ⁸ , geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁸ , angio-oedeem, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmiddelenreactie	cutane lupus erythematosus*, efeliden*, lentigo*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		rugpijn	artritis		periostitis*
Nier- en urinewegaandoeningen		acuut nierfalen, hematurie	tubulaire niernecrose, proteïnurie, nefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie	borstkaspain, gezichtsoedeem ¹¹ , asthenie, koude rillingen	reactie op infuusplaats, influenza-achtige ziekte		
Onderzoeken		bloed creatinine verhoogd	bloed ureum verhoogd, bloed cholesterol verhoogd		

* Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen

¹ Omvat febriële neutropenie en neutropenie.

² Omvat immuuntrombocytopenische purpura.

³ Omvat nekstijfheid en tetanie.

⁴ Omvat hypoxisch-ischemische encefalopathie en metabole encefalopathie.

⁵ Omvat acathisia en parkinsonisme.

⁶ Zie de paragraaf 'Visuele stoornissen' in rubriek 4.8.

⁷ Langdurige neuritis optica is na het in de handel brengen gemeld. Zie rubriek 4.4.

⁸ Zie rubriek 4.4.

⁹ Omvat dyspneu en inspanningskortademigheid.

¹⁰ Omvat geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, toxische hepatitis, hepatocellulair letsel en hepatotoxiciteit.

¹¹ Omvat periorbitaal oedeem, lipoedeem en mondoedeem.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Visuele stoornissen

In klinische onderzoeken kwamen visuele stoornissen (waaronder wazig zien, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, kleurenblindheid, cyanopsie, oogaandoening, halogezicht, nachtblindheid, oscillerende visus, fotopsie, flikkerscotoom, minder scherp zien, helderheid gezichtsvermogen, gezichtsvelduitval, glasvochtinsluitels en xanthopsie) zeer vaak voor met voriconazol. Deze visuele stoornissen waren tijdelijk van aard en volledig omkeerbaar, waarbij de meerderheid vanzelf binnen 60 minuten verdween en er geen klinisch significante, langdurige visuele effecten werden waargenomen. Er waren aanwijzingen dat deze visuele stoornissen afnemen bij herhaalde dosering van voriconazol. De visuele stoornissen waren doorgaans licht van aard, leidden zelden tot stopzetting van de behandeling en gingen niet gepaard met langdurige gevolgen. Visuele stoornissen kunnen gepaard gaan met hogere plasmaconcentraties en/of doses.

Het werkingsmechanisme is niet bekend, hoewel de plaats van werking hoogst waarschijnlijk in de retina is. In een onderzoek met gezonde vrijwilligers naar de impact van voriconazol op de retinafunctie veroorzaakte voriconazol een daling van de amplitude van de golfvorm op het elektroretinogram (ERG). Het ERG meet de elektrische stromen in de retina. De veranderingen op het ERG verergerden niet over een behandelingsperiode van 29 dagen en waren volledig omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling met voriconazol.

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

Dermatologische reacties

Dermatologische reacties kwamen zeer vaak voor bij patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met voriconazol, maar deze patiënten hadden ernstige onderliggende aandoeningen en kregen tegelijkertijd meerdere geneesmiddelen. De meeste gevallen van huiduitslag waren licht of matig ernstig van aard. Patiënten hebben tijdens de behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) ontwikkeld, waaronder stevens-johnsonsyndroom (SJS) (soms), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zelden), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zelden) en erythema multiforme (zelden) (zie rubriek 4.4).

Als een patiënt een huiduitslag ontwikkelt, moet die patiënt nauwlettend worden gemonitord en moet de behandeling met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg worden gestaakt als laesies verergeren. Fotosensitiviteitsreacties zoals efeliden, lentigo en actinische keratose zijn gemeld, met name tijdens langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die gedurende lange tijd werden behandeld met Voriconazol Fosun Pharma zijn er meldingen geweest van plaveiselcelcarcinoom van de huid; het mechanisme is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Leverfunctietests

De totale incidentie van verhoogde transaminasewaarde $> 3 \times \text{ULN}$ (wat niet noodzakelijk een bijwerking hoeft te zijn) in het klinische programma van voriconazol bedroeg 18,0% (319/1768) bij volwassenen en 25,8% (73/283) bij pediatrie proefpersonen die voriconazol kregen voor een gebundeld therapeutisch en profylactisch gebruik. Abnormale leverfunctietestwaarden kunnen gepaard gaan met hogere plasmaconcentraties en/of doses. De meerderheid van de abnormale leverfunctietestwaarden verdwenen ofwel tijdens de behandeling zonder een aanpassing van de dosis of na een aanpassing van de dosis, met inbegrip van stopzetting van de behandeling.

Bij patiënten met andere ernstige onderliggende aandoeningen is voriconazol in verband gebracht met gevallen van ernstige levertoxiciteit. Dit omvat gevallen van geelzucht, hepatitis en leverfalen, met overlijden tot gevolg (zie rubriek 4.4).

Infusiegerelateerde reacties

Tijdens infusie van de intraveneuze formulering van voriconazol bij gezonde proefpersonen zijn gevallen van reacties van het anafylactoïde type voorgekomen, waaronder overmatig blozen, koorts, zweten, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, dyspneu, flauwvallen, misselijkheid, pruritus en huiduitslag. Symptomen verschenen onmiddellijk na het instellen van de infusie (zie rubriek 4.4).

Profylaxe

In een open-label, vergelijkend multicenteronderzoek waarbij voriconazol en itraconazol werden vergeleken als primaire profylaxe bij volwassen en adolescenten personen die allogene HSCT hadden ondergaan zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI, werd definitieve stopzetting van de behandeling met voriconazol als gevolg van bijwerkingen gemeld bij 39,3% van de proefpersonen tegenover 39,6% van de proefpersonen in de arm met itraconazol. Bijwerkingen van de lever tijdens de behandeling leidde tot definitieve stopzetting van de onderzoeksmedicatie voor 50 proefpersonen (21,4%) die werden behandeld met voriconazol en voor 18 proefpersonen (7,1%) die werden behandeld met itraconazol.

Pediatrie patiënten

De veiligheid van voriconazol werd onderzocht bij 288 pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar (169) en 12 tot < 18 jaar (119) die in klinische onderzoeken voriconazol voor profylaxe (183) en voor therapeutisch gebruik (105) kregen. De veiligheid van voriconazol werd ook onderzocht bij nog eens 158 pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot < 12 jaar in programma's voor compassionate use. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van voriconazol bij pediatrie patiënten vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen. In vergelijking met volwassenen werd er echter een tendens tot hogere frequentie van verhoogde leverenzymwaarden, gemeld als bijwerking in klinische onderzoeken, waargenomen bij pediatrie patiënten (14,2% met verhoogde transaminasewaarden bij pediatrie patiënten in vergelijking met 5,3% bij volwassenen). Postmarketinggegevens duiden erop dat huidreacties (met name erytheem) mogelijk vaker voorkomen bij pediatrie patiënten dan bij volwassenen. Bij de 22 patiënten die jonger waren dan 2 jaar en voriconazol kregen in een programma van compassionate use, werden de volgende bijwerkingen gemeld (waarbij een verband met voriconazol niet kon worden uitgesloten): fotosensitiviteitsreactie (1), aritmie (1), pancreatitis (1), bloed bilirubine verhoogd (1), leverenzymen verhoogd (1), huiduitslag (1) en papiloedeem (1). Er zijn postmarketingmeldingen geweest van pancreatitis bij pediatrie patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken waren er 3 gevallen van accidentele overdosering. Ze kwamen allemaal voor bij pediatrische patiënten die tot vijf maal de aanbevolen intraveneuze dosis van voriconazol hadden gekregen. Er is een enkele bijwerking van fotofobie gemeld die 10 minuten duurde.

Er is geen antidotum bekend voor voriconazol.

Voriconazol wordt met hemodialyse verwijderd met een klaring van 121 ml/min. Het intraveneuze vehiculum, SBECD, wordt met hemodialyse verwijderd met een klaring 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 groep van triazolen. Het primaire werkingsmechanisme van voriconazol bestaat uit het remmen van het door fungale cytochroom P450 gemedieerde 14-alfa-lanosterol-demethylering, een essentiële stap in de fungale biosynthese van ergosterol. De accumulatie van 14-alfa-methylsterolen correleert met het daaropvolgende verlies van ergosterol in de schimmelcelmembraan en is mogelijk verantwoordelijk voor de antimycotische werking van voriconazol. Het is aangetoond dat voriconazol selectiever is voor de fungale cytochroom P450-enzymen dan voor verschillende cytochroom P450-enzymensystemen van zoogdieren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

In 10 therapeutische onderzoeken bedroeg de mediaan voor de gemiddelde en maximale plasmaconcentraties bij individuele proefpersonen in alle onderzoeken respectievelijk 2425 ng/ml (interkwartielbereik 1193 tot 4380 ng/ml) en 3742 ng/ml (interkwartielbereik 2027 tot 6302 ng/ml). In therapeutische onderzoeken werd geen positief verband gevonden tussen de gemiddelde, maximale of minimale plasmaconcentratie en de werkzaamheid van voriconazol; dit verband is niet in profylactische onderzoeken bestudeerd.

Farmacokinetische-farmacodynamische analyses van klinische onderzoeksgegevens stelden een positief verband vast tussen de plasmaconcentraties van voriconazol en zowel abnormale leverfunctietestwaarden als visuele stoornissen. In profylactische onderzoeken zijn dosisaanpassingen niet bestudeerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

Breekpunten

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

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

In vitro is de activiteit van voriconazol tegen *Candida*-soorten echter niet uniform. Voor *C. glabrata* zijn met name de MIC's van voriconazol voor fluconazolresistente isolaten proportioneel hoger dan die van fluconazolgevoelige isolaten. Daarom moet alles in het werk worden gesteld om *Candida* tot op soortniveau te identificeren. Als een antifungale gevoeligheidsbepaling beschikbaar is, kunnen de MIC-resultaten worden geïnterpreteerd met gebruikmaking van de breekpuntcriteria die door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zijn vastgesteld.

EUCAST-breekpunten

Candida-soorten	MIC-breekpunt (mg/l)	
	≤ G (gevoelig)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Onvoldoende bewijs	
<i>Candida glabrata</i>	Onvoldoende bewijs	
<i>Candida krusei</i>	Onvoldoende bewijs	
Andere <i>Candida</i> sp.	Onvoldoende bewijs	

¹ Stammen met MIC-waarden boven het gevoelige (G) breekpunt zijn zeldzaam, of nog niet gemeld. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidstests van zulke 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, moet het isolaat worden gemeld 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-off-waarden. Daarom worden de wildtype-populaties van *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis* als gevoelig beschouwd.

² De epidemiologische cut-off-waarden (epidemiologic cut-off-waarden, ECOFF's) voor deze soorten zijn in het algemeen hoger dan voor *C. albicans*.

Klinische ervaring

In deze rubriek wordt een succesvolle uitkomst gedefinieerd als een volledige of gedeeltelijke respons.

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

Voriconazol heeft *in vitro* een fungicide werking tegen *Aspergillus* spp. De werkzaamheid van voriconazol en het voordeel van voriconazol voor overleving ten opzichte van conventionele behandeling met amfotericine B bij de eerstelijnsbehandeling van acute invasieve aspergillose werd aangetoond in een open, gerandomiseerd multicenteronderzoek met 277 immuungecompromiteerde patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden. Voriconazol werd intraveneus toegediend met een oplaaddosis van 6 mg/kg om de 12 uur gedurende de eerste 24 uur, gevolgd door een onderhoudsdosis van 4 mg/kg om de 12 uur gedurende ten minste 7 dagen.

De behandeling kon daarna overgeschakeld worden op de orale formulering bij een dosis van 200 mg om de 12 uur. De mediane duur van een i.v. behandeling met voriconazol was 10 dagen (bereik: 2-85 dagen). Na de i.v. behandeling met voriconazol was de mediane duur van de orale behandeling met voriconazol 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 de uitgangssituatie aanwezig waren) werd vastgesteld bij 53% van de met voriconazol behandelde patiënten tegenover 31% van de patiënten die behandeld werden met het vergelijkende middel. Het overlevingspercentage na 84 dagen voor voriconazol was statistisch significant hoger dan voor het vergelijkende middel, en er werd een klinisch en statistisch significant voordeel aangetoond ten gunste van voriconazol voor wat betreft de tijd tot overlijden alsook de tijd tot het staken van de behandeling vanwege toxiciteit.

Dit onderzoek bevestigde de bevindingen van een vroeger, prospectief onderzoek, waar er een positief resultaat werd verkregen bij proefpersonen met risicofactoren voor een slechte prognose, waaronder ‘graft-versus-host-disease’ en, met name, cerebrale infecties (die normaal gepaard gaan met vrijwel 100% mortaliteit).

De onderzoeken omvatten cerebrale, sinusale, pulmonale en gedissemineerde aspergillose bij patiënten met beenmerg- en vaste-organtransplantaten, hematologische maligniteiten, kanker en AIDS.

Candidemie bij niet-neutropenische patiënten

In een open, vergelijkend onderzoek werd de werkzaamheid aangetoond van voriconazol ten opzichte van het behandelingsschema bestaande uit amfotericine B gevolgd door fluconazol bij de eerstelijnsbehandeling van candidemie. Driehonderdzeventig niet-neutropenische patiënten (ouder dan 12 jaar) met een gedocumenteerde candidemie werden in het onderzoek opgenomen, waarbij 248 van deze patiënten behandeld werden met voriconazol. Negen proefpersonen in de voriconazolgroep en 5 in de groep met amfotericine B gevolgd door fluconazol hadden ook een mycologisch aangetoonde infectie van diep weefsel. Patiënten met nierfalen werden van dit onderzoek uitgesloten. De mediane behandelduur bedroeg 15 dagen in beide behandelingsarmen. In de primaire analyse werd een succesvolle respons, beoordeeld door een Data Review Committee (DRC) die geblindeerd was voor het onderzoeksgeneesmiddel, gedefinieerd als het verdwijnen/verbeteren van alle klinische tekenen en symptomen van infectie, met eradicatie van *Candida* uit het bloed en uit de geïnfecteerde diepe weefsels 12 weken na het einde van de behandeling (end of therapy, EOT). Bij de patiënten die 12 weken na EOT niet beoordeeld werden, werd de behandeling als een mislukking beschouwd. In deze analyse werd in beide behandelingsarmen een succesvolle respons waargenomen bij 41% van de patiënten.

In een secundaire analyse, met gebruikmaking van DRC-beoordelingen van het laatste evalueerbare tijdpunt (EOT, of 2, 6 of 12 weken na EOT) hadden voriconazol en het behandelingsschema met amfotericine B gevolgd door fluconazol succesvolle responspercentages van respectievelijk 65% en 71%.

De beoordeling van de onderzoeker van een succesvolle uitkomst op elk van deze tijdpunten wordt in de volgende tabel gegeven.

Tijdpunt	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

Het onderzoek omvatte 55 patiënten met ernstige refractaire systemische *Candida*-infecties (waaronder candidemie, gedissemineerde en andere invasieve candidiasis), waarbij een eerdere antischimmelbehandeling, met name met fluconazol, niet effectief was. Er werd een succesvolle respons waargenomen bij 24 patiënten (15 volledige, 9 gedeeltelijke responsen). Bij fluconazolresistente non-*albicans*-soorten werd een succesvol resultaat gezien in 3/3 infecties met *C. krusei* (volledige responsen) en 6/8 infecties met *C. glabrata* (5 volledige responsen, 1 gedeeltelijke respons). 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 leidde tot een succesvolle respons bij 16 (6 volledige, 10 gedeeltelijke responsen) van de 28 patiënten met een *S. apiospermum*-infectie en bij 2 (beide gedeeltelijke responsen) van de 7 patiënten met een *S. prolificans*-infectie. Bovendien werd een succesvolle respons waargenomen bij 1 op de 3 patiënten met infecties die veroorzaakt werden door meer dan één organisme, waaronder *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: Zeven (3 volledige, 4 gedeeltelijke responsen) van de 17 patiënten werden succesvol behandeld met voriconazol. Van deze 7 patiënten hadden er 3 een ooginfectie, 1 een sinusinfectie en 3 een gedissemineerde infectie. Nog eens vier patiënten met fusariosis hadden een infectie die werd veroorzaakt door meerdere organismen; 2 van hen hadden een succesvol resultaat.

De meeste patiënten die met voriconazol behandeld werden voor de hierboven vermelde zeldzame infecties waren intolerant of refractair voor een vroegere antischimmelbehandeling.

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, vergelijkend multicenteronderzoek met volwassen en adolescenten allogene HSCT-ontvangers zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI.

Succes werd gedefinieerd als profylaxe kunnen voortzetten met het onderzoeksgeneesmiddel 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 onderging 58% myeloablatieve conditioneringsschema's. Profylaxe met het onderzoeksgeneesmiddel werd onmiddellijk na HSCT gestart: 224 patiënten kregen 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.

De succespercentages en andere secundaire eindpunten worden in de tabel hieronder gegeven:

Eindpunten van het onderzoek	Voriconazol N = 224	Itraconazol N = 241	Vershil in verhoudingen en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI)	P-waarde
Succes op dag 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Succes op dag 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
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 van bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Ontwikkeling van bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Ontwikkeling van bewezen of waarschijnlijke IFI tijdens behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primair eindpunt van het onderzoek

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

De incidentie van IFI-doorbraak tot dag 180 en het primaire eindpunt van het onderzoek (d.w.z. succes op dag 180) voor patiënten met respectievelijk AML en myeloablatieve conditioneringsschema's worden in de tabel hieronder gegeven:

AML

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

* Primair eindpunt van het onderzoek

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

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

Myeloablatieve conditioneringsschema's

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

* Primair eindpunt van het onderzoek

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

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

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

Voriconazol werd onderzocht als secundaire profylaxe in een open-label, niet-vergelijkend multicenteronderzoek met volwassen allogene HSCT-ontvangers met eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI. Het primaire eindpunt was de incidentie van bewezen en 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 het onderzoeksgeneesmiddel was 95,5 dagen in de MITT-groep.

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 recidieven van een eerdere IFI) en één zygomycose. Het overlevingspercentage op dag 180 was 80,0% (32/40) en na 1 jaar 70,0% (28/40).

Duur van behandeling

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

Pediatrische patiënten

Drieënvijftig pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar werden behandeld met voriconazol in twee prospectieve, open-label, niet-vergelijkende, klinische multicenteronderzoeken. In één onderzoek werden 31 patiënten opgenomen met mogelijke, bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose (IA), van wie 14 patiënten bewezen of waarschijnlijke IA hadden en werden opgenomen in de MITT-werkzaamheidsanalyses. In het tweede onderzoek werden 22 patiënten opgenomen met invasieve candidiasis, waaronder candidemie (ICC), en oesofageale candidiasis (EC) waarvoor ofwel een eerstelijnsbehandeling of een reddingstherapie nodig was; van hen werden er 17 opgenomen in de MITT-werkzaamheidsanalyses. Voor patiënten met IA waren de totale percentages voor globale respons na 6 weken 64,3% (9/14), en was het percentage voor globale respons 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 percentage voor globale respons bij EOT 85,7% (6/7) en voor patiënten met EC was het percentage voor globale respons bij EOT 70% (7/10). Het totale responspercentage (ICC en EC gecombineerd) was 88,9% (8/9) voor patiënten van 2 tot < 12 jaar en 62,5% (5/8) voor patiënten van 12 tot < 18 jaar oud.

Klinische onderzoeken naar het QTc-interval

Een placebocontroleerd, gerandomiseerd cross-overonderzoek met enkelvoudige dosis ter evaluatie van het effect op het QTc-interval van gezonde vrijwilligers werd uitgevoerd met drie orale doses van voriconazol en met ketoconazol. De placebo gecorrigeerde gemiddelde maximale QTc-verlengingen ten opzichte van de uitgangssituatie bedroegen 5,1, 4,8 en 8,2 msec na toediening van respectievelijk 800, 1 200 en 1 600 mg voriconazol, en 7,0 msec voor 800 mg ketoconazol. In geen enkele groep had iemand een QTc-verlenging \geq 60 msec ten opzichte van de uitgangssituatie. Geen enkele proefpersoon had een interval dat de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec overschreed.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van voriconazol is gekarakteriseerd bij gezonde proefpersonen, bij speciale populaties en bij patiënten. De waargenomen farmacokinetische kenmerken van snelle en consistente absorptie, accumulatie en niet-lineaire farmacokinetiek tijdens een orale toediening van 200 mg of 300 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen bij patiënten met risico voor aspergillose (voornamelijk patiënten met maligne neoplasmata van lymfatische of hemopoëtische weefsels) kwamen overeen met de farmacokinetische kenmerken die zijn waargenomen bij gezonde proefpersonen.

De farmacokinetiek van voriconazol verloopt niet-lineair vanwege de verzadiging van het metabolisme ervan. Bij een toenemende dosis wordt een meer dan evenredige toename in blootstelling waargenomen. Naar schatting leidt, gemiddeld genomen, een verhoging van de orale dosis van 200 mg tweemaal daags tot 300 mg tweemaal daags tot een 2,5-voudige toename van de blootstelling (AUC_{τ}). De orale onderhoudsdosis van 200 mg (of 100 mg voor patiënten die minder dan 40 kg wegen) bereikt een blootstelling aan voriconazol die vergelijkbaar is met 3 mg/kg i.v. Een orale onderhoudsdosis van 300 mg (of 150 mg voor patiënten die minder dan 40 kg wegen) bereikt een blootstelling die vergelijkbaar is met 4 mg/kg i.v. Wanneer de aanbevolen intraveneuze of orale schema's met oplaaddosis worden toegediend, worden binnen de eerste 24 uur na de toediening plasmaconcentraties bereikt die steady state benaderen. Zonder de oplaaddosis treedt accumulatie op bij tweemaal daags meervoudige dosering en worden bij de meeste proefpersonen tegen dag 6 steady state plasmaconcentraties van voriconazol bereikt.

Absorptie

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

Distributie

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

In monsters van het cerebrospinaal vocht van acht patiënten in een programma van compassionate use konden bij alle patiënten voriconazolconcentraties worden gedetecteerd.

Biotransformatie

In-vitro-onderzoeken toonden aan 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 onderzoeken toonden aan dat CYP2C19 in belangrijke mate betrokken is bij het metabolisme van voriconazol. Dit enzym vertoont een genetisch polymorfisme. Het is bijvoorbeeld te verwachten dat 15-20% van de Aziatische populaties het geneesmiddel traag zal metaboliseren. Bij witte en zwarte populaties is de prevalentie van trage metaboliseerders 3-5%. Onderzoeken die zijn uitgevoerd bij witte en Japanse gezonde proefpersonen toonden aan dat de trage metaboliseerders, gemiddeld genomen, een 4 maal hogere blootstelling aan voriconazol (AUC_{τ}) vertonen dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers. Proefpersonen die heterozygote, snelle metaboliseerders zijn, vertonen gemiddeld een 2 maal hogere blootstelling aan voriconazol dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers.

De belangrijkste metaboliet van voriconazol is het N-oxide dat 72% van de circulerende, radioactief gemerkte metabolieten in het plasma vertegenwoordigt. 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, waarbij minder dan 2% van de dosis onveranderd in de urine wordt uitgescheiden.

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

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

Farmacokinetiek bij speciale groepen patiënten

Geslacht

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

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

Ouderen

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

In de therapeutische onderzoeken werd de dosering niet aangepast op basis van de leeftijd. Er werd een verband waargenomen tussen de plasmaconcentraties en de leeftijd. Het veiligheidsprofiel van voriconazol was bij jonge en oudere patiënten vergelijkbaar en daarom is er geen aanpassing van de dosering nodig voor ouderen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De aanbevolen doses bij kinderen en adolescente patiënten zijn gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens afkomstig van 112 immuungecompromitteerde pediatrie patiënten van 2 tot < 12 jaar en 26 immuungecompromitteerde adolescente patiënten van 12 tot < 17 jaar. Meerdere intraveneuze doses van 3, 4, 6, 7 en 8 mg/kg tweemaal daags en meerdere orale doses (met gebruikmaking van het poeder voor orale suspensie) van 4 mg/kg, 6 mg/kg en 200 mg tweemaal daags werden geëvalueerd in 3 farmacokinetische onderzoeken met kinderen. Intraveneuze oplaaddoses van 6 mg/kg i.v. tweemaal daags op dag 1 gevolgd door een dosis van 4 mg/kg intraveneus tweemaal daags en 300 mg orale tabletten tweemaal daags werden geëvalueerd in één farmacokinetisch onderzoek met adolescenten. Een grotere interindividuele variabiliteit werd waargenomen bij pediatrie patiënten dan bij volwassenen.

Een vergelijking van de pediatrie en volwassen farmacokinetische populatiegegevens duidde erop dat de voorspelde totale blootstelling (AUC_{τ}) bij kinderen na toediening van een i.v. oplaaddosis van 9 mg/kg vergelijkbaar was met die bij volwassenen na een i.v. oplaaddosis van 6 mg/kg. De voorspelde totale blootstellingen bij kinderen na i.v. onderhoudsdoses van 4 en 8 mg/kg tweemaal daags waren vergelijkbaar met die bij volwassenen na respectievelijk 3 en 4 mg/kg i.v. 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 intraveneuze dosis van 8 mg/kg zal de blootstelling aan voriconazol ongeveer 2 maal hoger zijn dan na een orale dosis van 9 mg/kg.

In vergelijking met volwassenen weerspiegelt de hogere intraveneuze onderhoudsdosis bij pediatrische patiënten het hogere eliminatievermogen bij pediatrische patiënten als gevolg van een grotere verhouding van levermassa tot lichaamsgewicht. De orale biologische beschikbaarheid is mogelijk echter beperkt bij pediatrische patiënten met malabsorptie en een zeer laag lichaamsgewicht voor hun leeftijd. In dat geval wordt intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

Bij de meeste adolescente patiënten waren blootstellingen aan voriconazol vergelijkbaar met die bij volwassenen die dezelfde doseringsschema's kregen. In vergelijking met volwassenen werd echter bij sommige jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht een lagere blootstelling aan voriconazol waargenomen. Het is waarschijnlijk dat het metabolisme van voriconazol bij deze adolescenten meer lijkt op dat van kinderen dan dat van adolescenten/volwassenen. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse moeten 12 tot en met 14 jaar oude adolescenten die minder dan 50 kg wegen, de doses voor kinderen krijgen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatininewaarden > 2,5 mg/dl) treedt accumulatie van het intraveneuze vehiculum, SBECD, op (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

In vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie was de AUC na een enkele orale dosis (200 mg) bij proefpersonen met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) 233% hoger. De binding van voriconazol aan eiwit werd niet beïnvloed door een leverfunctiestoornis.

In een onderzoek met meervoudige orale doses bleek de AUC_t vergelijkbaar te zijn bij proefpersonen met matige levercirrose (Child-Pugh B) die een onderhoudsdosis van 100 mg tweemaal daags kregen toegediend en bij proefpersonen met een normale leverfunctie die 200 mg tweemaal daags kregen toegediend. Van 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

Onderzoek met voriconazol op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering duidde erop dat de lever het doelorgaan is. Hepatotoxiciteit kwam voor bij plasmablootstellingen die vergelijkbaar zijn met die verkregen bij therapeutische doses bij mensen, net zoals bij andere antimycotica het geval is. Bij ratten, muizen en honden leidde voriconazol ook tot minimale veranderingen van de bijniereën. Conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel duidden niet op een speciaal risico voor mensen.

Onderzoek op het gebied van reproductie duidde erop dat voriconazol teratogeen is bij ratten en embryotoxisch bij konijnen bij dezelfde systemische blootstellingen als die bij mensen zijn verkregen met therapeutische doses. In het onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten bij lagere blootstellingen dan die bij mensen zijn verkregen met therapeutische doses, leidde voriconazol tot een langere draagtijd en duur van de baring, en tot dystocie met daaropvolgende mortaliteit voor de moeder en een verminderde overlevingskans voor de jongen bij de baring. De effecten op de baring worden waarschijnlijk gemedieerd door soortspecifieke mechanismen, die gepaard gaan met een daling van de oestradiolspiegels, en ze komen overeen met de waarnemingen voor andere antimycotica uit de groep van azolderivaten. De toediening van voriconazol leidde niet tot een verminderde mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten bij blootstellingen die vergelijkbaar waren met die zijn verkregen bij therapeutische doses bij mensen.

Niet-klinische gegevens over het intraveneuze vehiculum, SBECD, duidden erop dat de belangrijkste effecten in het onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering vacuolisatie van het epitheel van de urinewegen en activering van macrofagen in de lever en de longen waren. Omdat het resultaat van GPMT (guinea pig maximisation test) positief was, moeten voorschrijvers zich bewust

zijn van de kans op overgevoeligheid met de intraveneuze formulering. Standaardonderzoek op het gebied van genotoxiciteit en reproductie met de hulpstof SBECD duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd met SBECD. Het is gebleken dat een onzuiverheid, aanwezig in SBECD, een alkylenderend mutageen agens is met een bewijsbare carcinogeniciteit bij knaagdieren. Deze onzuiverheid moet beschouwd worden als een stof met carcinogeen potentieel bij mensen. Op basis van deze gegevens mag de duur van behandeling met de intraveneuze formulering niet langer zijn dan 6 maanden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Betadexsulfobutylether-natrium

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Voriconazol Fosun Pharma 200 mg mag niet samen met andere intraveneuze producten in dezelfde lijn of canule geïnfundeerd worden. De zak moet worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de infusie voltooid is.

Na beëindiging van de infusie met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg kan de lijn gebruikt worden voor toediening van andere intraveneuze producten.

Bloedproducten en kortdurende infusie van geconcentreerde elektrolytoplossingen:

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie moeten worden gecorrigeerd alvorens een behandeling met voriconazol in te stellen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Voriconazol Fosun Pharma 200 mg mag niet gelijktijdig met een bloedproduct of kortdurende infusie van geconcentreerde elektrolytoplossingen toegediend worden, ook niet als de twee infusies via afzonderlijke lijnen lopen.

Totale parenterale voeding: Totale parenterale voeding (TPV) hoeft niet gestaakt te worden indien samen voorgeschreven met Voriconazol Fosun Pharma 200 mg, maar moet wel via een afzonderlijke lijn worden geïnfundeerd. Indien de infusie via een katheter met meerdere lumina gegeven wordt, moet TPV toegediend worden via een andere poort dan de poort die voor Voriconazol Fosun Pharma 200 mg wordt gebruikt. Voriconazol Fosun Pharma 200 mg mag niet verdund worden met 4,2% natriumbicarbonaat-infusievloeistof. De verenigbaarheid met andere concentraties is niet bekend. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde en verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van opening het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Wanneer de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en de bewaarcondities bij gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voriconazol Fosun Pharma 200 mg poeder voor oplossing voor infusie:
injectieflacon van 30 ml van helder type I-glas met donkergrijze rubberen (broombutyl) stop en aluminium dop met flip-off afdichting.

Voriconazol Fosun Pharma 200 mg poeder voor oplossing voor infusie is verkrijgbaar in een doos met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Voriconazol Fosun Pharma 200 mg poeder voor oplossing voor infusie:

Het poeder wordt gereconstitueerd met ofwel 19 ml water voor injectie of met 19 ml van 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie, zodat een extraheerbaar volume van 20 ml helder concentraat met 10 mg/ml voriconazol wordt verkregen. Gooi de injectieflacon van Voriconazol Fosun Pharma 200 mg weg als het vacuüm het verdunningsmiddel niet in de injectieflacon trekt. Het wordt aanbevolen een standaard (niet-automatische) spuit van 20 ml te gebruiken om er zeker van te zijn dat de exacte hoeveelheid (19,0 ml) water voor injectie of (9 mg/ml [0,9%]) natriumchloride voor infusie wordt gebruikt. Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en elke ongebruikte oplossing moet worden vernietigd. Uitsluitend heldere oplossingen zonder deeltjes mogen gebruikt worden.

Voor toediening wordt het vereiste volume van het gereconstitueerde concentraat toegevoegd aan een aanbevolen, verenigbare infusieoplossing (vermeld in de tabel hieronder) om een uiteindelijke voriconazoloplossing van 0,5-5 mg/ml te verkrijgen.

De gereconstitueerde oplossing kan verdund worden met:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- samengestelde natriumlactaat intraveneuze infusievloeistof
- 5% glucose en ringerlactaat intraveneuze infusievloeistof
- 5% glucose en 0,45% natriumchloride intraveneuze infusievloeistof
- 5% glucose intraveneuze infusievloeistof
- 5% glucose in 20 mEq kaliumchloride intraveneuze infusievloeistof
- 0,45% natriumchloride intraveneuze infusievloeistof
- 5% glucose en 0,9% natriumchloride intraveneuze infusievloeistof

De verenigbaarheid van voriconazol met andere verdunningsmiddelen dan de hierboven of in rubriek 6.2 vermelde verdunningsmiddelen is niet bekend.

Vereiste volume van concentraat van 10 mg/ml Voriconazol Fosun Pharma 200 mg

Lichaamsgewicht (kg)	Volume van het concentraat van Voriconazol Fosun Pharma 200 mg (10 mg/ml) vereist voor:				
	dosis van 3 mg/kg (aantal injectieflacons)	dosis van 4 mg/kg (aantal injectieflacons)	dosis van 6 mg/kg (aantal injectieflacons)	dosis van 8 mg/kg (aantal injectieflacons)	dosis van 9 mg/kg (aantal injectieflacons)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)

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

Meer informatie voor medische zorgverleners of beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt gegeven aan het einde van de bijsluiter.

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

Fosun Pharma Sp. z o.o.
Zajęcza 15, 00-351, Warschau
Polen

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

RVG 125700

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST