

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voriconazol Accord 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 200 mg voriconazol.

Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg voriconazol. Na reconstitutie is verdere verdunning voor toediening vereist.

Hulpstof met bekend effect

Elke flacon bevat 3.595,20 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextine).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

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

Behandeling van invasieve aspergillose

Behandeling van candidemie bij niet-neutropenische patiënten

Behandeling van fluconazol-resistente ernstige invasieve *Candida*-infecties (waaronder ook *C. krusei*)

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

Voriconazol Accord dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties.

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

Behandeling

Volwassenen

Men moet de therapie beginnen met het aangegeven oplaadschema van ofwel intraveneus ofwel oraal toegediend voriconazol om op dag 1 concentraties in het plasma te bereiken die in de buurt van de steady-state-waarde liggen. Op basis van de hoge orale biologische beschikbaarheid (96%; zie rubriek 5.2), wordt aanbevolen om over te schakelen tussen intraveneuze en orale toediening wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

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

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

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

Duur van behandeling

De behandelduur moet zo kort mogelijk zijn, afhankelijk van de klinische en mycologische respons van de patiënt. Lange-termijnblootstelling aan voriconazol gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's (zie rubriek 4.4 en 5.1). Klinische gegevens om de veiligheid vast te stellen van intraveneus toegediend hydroxypropylbetadex in langetermijnbehandeling zijn beperkt (zie rubriek 5.2).

Dosisaanpassing (volwassenen)

Indien de patiënt intraveneuze behandeling met tweemaal daags 4 mg/kg niet kan verdragen, verlaag dan de dosis tot tweemaal daags 3 mg/kg.

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

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

Raadpleeg onderstaande informatie voor profylactisch gebruik.

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

Voriconazol dient gedoseerd te worden zoals bij kinderen, aangezien de metabolisatie van voriconazol door deze jonge adolescenten meer vergelijkbaar is met die bij kinderen dan met die bij volwassenen.

Het aanbevolen doseringsschema is als volgt:

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

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

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

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

Voriconazol dient gedoseerd te worden zoals bij volwassenen.

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

Als de patiëntrespons op de behandeling onvoldoende is, kan de dosis in stappen van 1 mg/kg verhoogd worden. Als de patiënt de behandeling niet kan verdragen, dient de intraveneuze dosis in stappen van 1 mg/kg verlaagd te worden.

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

Profylaxe bij volwassenen en kinderen

De profylaxe moet op de dag van transplantatie worden gestart en kan tot 100 dagen worden toegediend. De profylaxe moet zo kort mogelijk zijn, afhankelijk van het risico op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties (IFI), zoals gedefinieerd door neutropenie of immunosuppressie. De behandeling mag alleen voortgezet worden tot 180 dagen na transplantatie in het geval van een aanhoudende immunosuppressie of graft-versus-hostziekte (GvHD) (zie rubriek 5.1).

Dosering

Het aanbevolen doseringsschema bij profylaxe is hetzelfde als voor de behandeling bij de verschillende leeftijdsgroepen.

Raadpleeg de bovenstaande behandelingstabellen.

Duur van profylaxe

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

Het gebruik van voriconazol voor profylaxe gedurende meer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's (zie rubriek 4.4 en 5.1). Klinische gegevens om de veiligheid vast te stellen van intraveneus toegediend hydroxypropylbetadex in langetermijnbehandeling zijn beperkt (zie rubriek 5.2).

De volgende instructies gelden zowel voor behandeling als profylaxe.

Dosisaanpassing

Bij gebruik voor profylaxe wordt geen aanpassing van de dosis aanbevolen in het geval van een gebrek aan werkzaamheid of behandelingsgerelateerde bijwerkingen. In het geval van behandelingsgerelateerde bijwerkingen moet worden overwogen de behandeling met voriconazol stop te zetten en alternatieve antischimmelmiddelen te gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Dosisaanpassing in geval van gelijktijdige toediening

Rifabutine of fenytoïne kan gelijktijdig toegediend worden met voriconazol indien de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd naar tweemaal daags 5 mg/kg intraveneus (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Efavirenz mag gelijktijdig toegediend worden met voriconazol indien de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd naar 400 mg elke 12 uur en de dosering van efavirenz wordt verlaagd met 50%,

d.w.z. naar 300 mg, eenmaal daags. Wanneer behandeling met voriconazol wordt gestopt, dient de initiële dosering van efavirenz te worden hersteld (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <50 ml/min) vindt ophoping van het intraveneuze vehikel hydroxypropylbetadex plaats. Oraal voriconazol dient aan deze patiënten te worden toegediend tenzij een beoordeling van het risico en voordeel voor de patiënt het gebruik van intraveneus voriconazol rechtvaardigt. Bij deze patiënten dient het serumcreatininegehalte nauwlettend te worden gecontroleerd en indien er een toename optreedt, dient te worden overwogen om over te schakelen op orale behandeling met voriconazol (zie rubriek 5.2).

Voriconazol wordt gehemodialyseerd met een klaring van 121 ml/min. Een 4 uur durende hemodialysesessie verwijdert niet genoeg voriconazol om een dosisaanpassing te rechtvaardigen.

Het intraveneuze vehikel hydroxypropylbetadex wordt gehemodialyseerd met een klaring van $37,5 \pm 24$ ml/min.

Verminderde leverfunctie

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

Het gebruik van voriconazol bij patiënten met ernstige chronische levercirrose (Child-Pugh C) is niet onderzocht.

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

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

Pediatrische patiënten

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

Klinische gegevens om de veiligheid vast te stellen van intraveneus toegediend hydroxypropylbetadex bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

Wijze van toediening

Voriconazol Accord vereist reconstitutie en verdunning (zie rubriek 6.6) voorafgaand aan toediening als intraveneuze infusie. Niet voor bolusinjectie.

4.3 Contra-indicaties

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

- Gelijktijdige toediening met voriconazol is gecontra-indiceerd met geneesmiddelen die sterk afhankelijk zijn van CYP3A4-metabolisme, en waarvan verhoogde plasmaconcentraties in verband worden gebracht met ernstige en/of levensbedreigende reacties (zie rubriek 4.5).

- terfenadine, astemizol
- cisapride
- pimozide, lurasidon
- kinidine
- ivabradine
- ergotalkaloïden (waaronder ergotamine, dihydro-ergotamine)
- sirolimus
- naloxegol
- tolvaptan
- finerenon
- venetoclax: gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd bij het instellen en tijdens de dosisfiltratiefase van venetoclax.

Gelijktijdige toediening van voriconazol is gecontra-indiceerd met geneesmiddelen die CYP3A4 induceren en de voriconazolplasmaconcentraties significant reduceren:

- Gelijktijdige toediening met rifampicine, carbamazepine, langwerkende barbituraten, bijvoorbeeld fenobarbital, en sint-janskruid (zie rubriek 4.5).
- Efavirenz:
Gelijktijdige toediening van standaarddoses voriconazol met doses efavirenz van 400 mg eenmaal daags of hoger is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5). Voor informatie over gelijktijdige toediening van voriconazol en lagere doses efavirenz, zie rubriek 4.4.
- Ritonavir:
Gelijktijdige toediening met hoge doses ritonavir (tweemaal daags 400 mg en hoger) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5). Voor informatie over gelijktijdige toediening met lagere doses ritonavir, zie rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Voriconazol Accord aan patiënten met een overgevoeligheid voor andere producten uit de groep van de azolen (zie ook rubriek 4.8).

Duur van behandeling

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

Cardiovasculair

Voriconazol is geassocieerd met een verlenging van het QTc-interval. Er deden zich zeldzame gevallen van torsades de pointes voor bij patiënten behandeld met voriconazol, die risicofactoren hadden zoals een voorgeschiedenis van cardiotoxische chemotherapie, cardiomyopathie, hypokaliëmie en gelijktijdige geneesmiddelen die mogelijk aan deze voorvallen hadden bijgedragen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met potentieel pro-aritmische factoren, zoals:

- congenitale of verworven QTc-verlenging
- cardiomyopathie, in het bijzonder bij aanwezigheid van hartfalen
- sinusbradycardie
- bestaande symptomatische aritmieën
- gelijktijdig geneesmiddel waarvan bekend is dat dit het QTc-interval verlengt. Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie dienen vóór het instellen van en tijdens de voriconazolbehandeling te worden gecontroleerd en, indien nodig, gecorrigeerd (zie rubriek 4.2). Er is een studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers waarin het effect op het QTc-interval werd onderzocht van enkelvoudige doses voriconazol, tot 4 maal de gebruikelijke dagdosis. Geen van de

proefpersonen vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 ms (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 dient te worden overwogen om de behandeling te stoppen (zie rubriek 4.8).

Levertoxiciteit

In klinische studies hebben zich gevallen voorgedaan van ernstige hepatische reacties tijdens de behandeling met voriconazol (waaronder klinische hepatitis, cholestase en acuut leverfalen, ook met dodelijke afloop). Er werd vastgesteld dat hepatische reacties hoofdzakelijk optraden bij patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen (overwegend hematologische maligniteit). Voorbijgaande hepatische reacties, zoals hepatitis en geelzucht, traden op bij patiënten zonder andere identificeerbare risicofactoren. De leverfunctiestoornis was meestal reversibel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Controle van de leverfunctie

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

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

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

Ernstige dermatologische bijwerkingen

- Fototoxiciteit

Daarnaast is Voriconazol Accord geassocieerd met fototoxiciteit, inclusief reacties zoals efeliden, lentigo en actinische keratose en pseudoporfyrie. Er is een potentieel verhoogd risico op huidreacties/toxiciteit bij gelijktijdig gebruik van fotosensibiliserende middelen (bijv. methotrexaat enz.). Het wordt aanbevolen dat alle patiënten, inclusief kinderen, tijdens een behandeling met Voriconazol Accord blootstelling aan direct zonlicht mijden en maatregelen nemen zoals beschermende kleding en zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

- Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC)

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

- Ernstige bijwerkingen op de huid:

Bijwerkingen met ernstige huidreacties (aangeduid als severe cutaneous adverse reactions; SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld met het gebruik van voriconazol. Indien er zich bij een patiënt huiduitslag voordoet,

dient de patiënt zorgvuldig te worden gevolgd en dient de toediening van Voriconazol Accord te worden stopgezet als de laesies verergeren.

- Voorvallen van de bijniere

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

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

Langetermijnbehandeling

Langetermijn-blootstelling (behandeling of profylaxe) langer dan 180 dagen (6 maanden) vereist nauwkeurige beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's en artsen dienen daarom de noodzaak te overwegen om de blootstelling aan Voriconazol Accord te beperken (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) (waaronder cutane SCC in situ of ziekte van Bowen) is gerapporteerd in relatie tot langetermijnbehandeling met Voriconazol Accord (zie rubriek 4.8).

Bij transplantatiepatiënten is niet-infectieuze periostitis met verhoogde gehalten fluoride en alkalische fosfatase gemeld. Als er zich bij een patiënt skeletpijn en radiologische bevindingen voordoen die passen bij periostitis, dient na multidisciplinair advies de stopzetting van de behandeling met Voriconazol Accord overwogen te worden (zie rubriek 4.8).

Visuele bijwerkingen

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

Renale bijwerkingen

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

Controle van de nierfunctie

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

Controle van de pancreasfunctie

Patiënten, vooral kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis (bijv. recente chemotherapie, hematopoëtische stamceltransplantatie [HSCT]) dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met Voriconazol Accord. Controle van serumamylase of -lipase kan worden overwogen bij dit klinisch beeld.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij pediatrie patiënten onder de leeftijd van twee jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.8 en 5.1). Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrie patiënten van twee jaar of ouder. Er werd een hogere frequentie van verhoogde leverenzymen waargenomen bij pediatrie patiënten

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

Ernstige dermatologische bijwerkingen (inclusief SCC)

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

Profylaxe

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

Fenytoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor)

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

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

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

Glasdegib (CYP3A4-substraat)

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

Tyrosinekinaseremmers (CYP3A4-substraat)

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

Rifabutine (een krachtige CYP450-inductor)

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

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) dient vermeden te worden tenzij een beoordeling van de voordelen en risico's 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, aangezien verwacht wordt dat voriconazol de concentratie van everolimus significant zal verhogen. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om voor deze situatie aanbevelingen voor dosering te geven (zie rubriek 4.5).

Methadon (CYP3A4-substraat)

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

Kortwerkende opiaten (CYP3A4-substraat)

Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die een op alfentanil gelijkende structuur hebben en door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. sufentanil), dient te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met voriconazol (zie rubriek 4.5). Aangezien de halfwaardetijd van alfentanil 4-voudig verlengd wordt wanneer alfentanil gelijktijdig met voriconazol wordt toegediend en aangezien in een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek het gelijktijdig gebruik van voriconazol met fentanyl leidde tot een verhoging van de gemiddelde AUC_{0-∞} van fentanyl, kan het nodig zijn de opiaatgerelateerde bijwerkingen regelmatig te controleren (inclusief een langer toezicht op de ademhaling).

Langwerkende opiaten (CYP3A4-substraat)

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

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

De gelijktijdige toediening van oraal voriconazol en oraal fluconazol resulteerde in een significante verhoging van de C_{max} en AUC_t van voriconazol bij gezonde proefpersonen. De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect zou kunnen elimineren, werd niet vastgesteld. Controle van de met voriconazol geassocieerde bijwerkingen is aanbevolen als voriconazol opeenvolgend na fluconazol wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex (cyclodextrine)

Dit geneesmiddel bevat 3.595,20 mg cyclodextrinen in elke flacon, wat overeenkomt met 179,76 mg/ml na reconstitutie in 20 ml (zie rubriek 2 en 6.1). Cyclodextrinen zijn hulpstoffen die invloed kunnen hebben op de eigenschappen (zoals toxiciteit) van de werkzame stof en andere geneesmiddelen. Tijdens de ontwikkeling en veiligheidsbeoordeling van het geneesmiddel zijn de veiligheidsaspecten van cyclodextrinen in aanmerking genomen.

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis kan zich ophoping van cyclodextrine voordoen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voriconazol wordt gemetaboliseerd door, en remt de activiteit van, cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9, en CYP3A4. Remmers of inductoren van deze iso-enzymen kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen. Ook is het mogelijk dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen die door deze CYP450-iso-enzymen worden gemetaboliseerd, vooral van stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 omdat voriconazol een krachtige CYP3A4-remmer is, hoewel de mate waarin de AUC verhoogd wordt substraatafhankelijk is (zie onderstaande tabel).

Tenzij anders wordt aangegeven, zijn onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij gezonde volwassen mannelijke proefpersonen bij wie meervoudige toedieningen tot steady state hebben plaatsgevonden, met oraal toegediende voriconazol tweemaal daags (BID) 200 mg. Deze resultaten zijn relevant voor andere populaties en toedieningswegen.

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

Tabel interacties

Interacties tussen voriconazol en andere geneesmiddelen zijn hieronder in een tabel opgesteld (eenmaal daags als 'QD', tweemaal daags als 'BID', driemaal daags als 'TID' en niet vastgesteld als 'ND'), geordend

per therapeutische klasse. De richting van de pijl voor elke farmacokinetische parameter is gebaseerd op het 90%-betrouwbaarheidsinterval van het meetkundig gemiddelde dat binnen (\leftrightarrow), onder (\downarrow) of boven (\uparrow) het bereik van 80-125% ligt. De asterisk (*) geeft een interactie in twee richtingen aan. AUC_{τ} , AUC_t en $AUC_{0-\infty}$ staan voor oppervlakte onder de curve van een doseringsinterval, respectievelijk van tijdstip nul tot het moment met waarneembare metingen en van tijdstip nul tot oneindig.

Geneesmiddel	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Antacida		
Cimetidine (400 mg BID) [<i>niet-specifieke CYP450-remmer en verhoogt de pH in de maag</i>]	Voriconazol C_{max} \uparrow 18% Voriconazol AUC_{τ} \uparrow 23%	Geen aanpassing van de dosis nodig
Omeprazol (40 mg QD)* [<i>CYP2C19-remmer; CYP2C19-en CYP3A4-substraat</i>]	Omeprazol C_{max} \uparrow 116% Omeprazol AUC_{τ} \uparrow 280% Voriconazol C_{max} \uparrow 15% Voriconazol AUC_{τ} \uparrow 41% Andere protonpompremmers die een CYP2C19-substraat zijn kunnen ook geremd worden door voriconazol en dit kan leiden tot stijging van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	Aanpassing van de dosis van voriconazol wordt niet aanbevolen. Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al een omeprazoldosis van 40 mg of hoger gebruiken, wordt aanbevolen de omeprazoldosering te halveren.
Ranitidine (150 mg BID) [<i>verhoogt de pH in de maag</i>]	Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} \leftrightarrow	Geen aanpassing van de dosis nodig
Antiarritmica		
Digoxine (0,25 mg QD) [<i>P-gp-substraat</i>]	Digoxine C_{max} \leftrightarrow Digoxine AUC_{τ} \leftrightarrow	Geen aanpassing van de dosis nodig
Kinidine [<i>CYP3A4-substraat</i>]	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van kinidine leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Antibacteriële middelen		
Flucloxacilline [<i>CYP450-inductor</i>]	Er zijn gevallen gemeld van significante dalingen in de plasmaconcentraties van voriconazol.	Als de gelijktijdige toediening van voriconazol en flucloxacilline niet kan worden vermeden, dient de patiënt te worden gecontroleerd op eventueel verlies van de werkzaamheid van voriconazol (bijv. middels <i>therapeutic drug monitoring</i> , TDM). De dosis voriconazol dient mogelijk te worden verhoogd.
Macrolide-antibiotica Azitromycine (500 mg QD)	Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} \leftrightarrow Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} \leftrightarrow	Geen aanpassing van de dosis nodig

Erytromycine (1 g BID) [CYP3A4-remmer]	Het effect van voriconazol op erytromycine en azitromycine is niet bekend.	
Rifabutine [krachtige CYP450-inductor] 300 mg QD 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 350 mg voriconazol BID) * 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID) *	Voriconazol C _{max} ↓ 69% Voriconazol AUC _τ ↓ 78% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↓ 4% Voriconazol AUC _τ ↓ 32% Rifabutine C _{max} ↑ 195% Rifabutine AUC _τ ↑ 331% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↑ 104% Voriconazol AUC _τ ↑ 87%	Gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine dient vermeden te worden tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. De onderhoudsdosis van voriconazol kan verhoogd worden tot 5 mg/kg intraveneus BID of van 200 mg tot 350 mg oraal BID (100 mg tot 200 mg oraal BID bij patiënten van minder dan 40 kg) (zie rubriek 4.2). Nauwgezet monitoren van de volledige bloedwaarden en bijwerkingen op rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen wanneer rifabutine gelijktijdig wordt toegediend met voriconazol.
Rifampicine (600 mg QD) [krachtige CYP450-inductor]	Voriconazol C _{max} ↓ 93% Voriconazol AUC _τ ↓ 96%	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Antikankermiddelen		
Glasdegib [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van glasdegib en verhoogd risico van QTc-verlenging.	Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een frequente controle van het ECG aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Tretinoïne [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de concentraties van tretinoïne laten stijgen en het risico op bijwerkingen (pseudotumor cerebri, hypercalciëmie) verhogen.	Aanpassing van de dosis tretinoïne wordt aanbevolen tijdens de behandeling met voriconazol en na stopzetting ervan.
Tyrosinekinaseremmers (waaronder onder andere: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van tyrosinekinaseremmers die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, laten stijgen.	Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een verlaging van de dosis tyrosinekinaseremmer en nauwlettende klinische controle aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Venetoclax [CYP3A-substraat]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van venetoclax significant laat stijgen.	Gelijktijdige toediening van voriconazol is bij het instellen en tijdens de dosistitratiefase van venetoclax gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Verlaging van de dosis venetoclax is nodig volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van venetoclax tijdens doorlopende dagelijkse dosering; zorgvuldige controle op tekenen van

		toxiciteit wordt aanbevolen.
Vinca-alkaloïden (waaronder onder andere: vincristine en vinblastine) [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van vinca-alkaloïden laat stijgen en kan leiden tot neurotoxiciteit.	Verlaging van de dosis vinca-alkaloïden dient overwogen te worden.
Anticoagulantia		
Warfarine (30 mg enkelvoudige dosis, gelijktijdig toegediend met 300 mg voriconazol BID) [CYP2C9-substraat]	Maximale toename in protrombinetijd was ongeveer tweevoudig.	Zorgvuldige controle van de protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietesten wordt aanbevolen en de dosis anticoagulantia dient dienovereenkomstig aangepast te worden.
Ander orale cumarinepreparaten (waaronder onder andere: fenprocoumon en acenocoumarol) [CYP2C9- en CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van cumarinepreparaten laten stijgen die op hun beurt een toename van de protrombinetijd kunnen veroorzaken.	
Anticonvulsiva		
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (waaronder onder andere: fenobarbital, mefobarbital) [krachtige CYP450-inductoren]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentraties van voriconazol significant laten dalen.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Fenytoïne [CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor] 300 mg QD 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID) *	Voriconazol C _{max} ↓ 49% Voriconazol AUC _τ ↓ 69% Fenytoïne C _{max} ↑ 67% Fenytoïne AUC _τ ↑ 81% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↑ 34% Voriconazol AUC _τ ↑ 39%	Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Zorgvuldige controle van plasmaspiegels van fenytoïne wordt aanbevolen. Fenytoïne kan gelijktijdig met voriconazol toegediend worden mits de onderhoudsdosis voriconazol is verhoogd tot 5 mg/kg IV BID of van 200 mg tot 400 mg oraal BID (100 mg tot 200 mg oraal BID bij patiënten van minder dan 40 kg) (zie rubriek 4.2).
Antidiabetica		
Sulfonylureumderivaten (waaronder onder andere: tolbutamide, glipizide, glyburide) [CYP2C9-substraten]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van sulfonylureumderivaten laat stijgen en kan leiden tot hypoglykemie.	Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen. Verlaging van de dosis sulfonylureumderivaten dient overwogen te worden.
Antimycotica		
Fluconazol (200 mg QD) [CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer]	Voriconazol C _{max} ↑ 57% Voriconazol AUC _τ ↑ 79% Fluconazol C _{max} ND Fluconazol AUC _τ ND	De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect zou kunnen elimineren, werd niet vastgesteld. Controle van de met voriconazol geassocieerde

		bijwerkingen wordt aanbevolen als voriconazol opeenvolgend na fluconazol wordt gebruikt.
Antihistaminica		
Astemizol [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties astemizol leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Terfenadine [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties terfenadine leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Anti-hiv-middelen		
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-remmer en -substraat]	Indinavir C _{max} ↔ Indinavir AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} ↔ Voriconazol AUC _τ ↔	Geen aanpassing van de dosis nodig
Ritonavir (proteaseremmer) [krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]		
Hoge dosis (400 mg BID)	Ritonavir C _{max} en AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} ↓ 66% Voriconazol AUC _τ ↓ 82%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doses ritonavir (400 mg en hoger BID) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Lage dosis (100 mg BID) *	Ritonavir C _{max} ↓ 25% Ritonavir AUC _τ ↓ 13% Voriconazol C _{max} ↓ 24% Voriconazol AUC _τ ↓ 39%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg BID) dient vermeden te worden, tenzij een beoordeling van het voordeel/risico het gebruik van voriconazol bij de patiënt rechtvaardigt.
Andere hiv-proteaseremmers (waaronder onder andere: saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* [CYP3A4-substraten en -remmers]	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> -onderzoek laat zien dat voriconazol het metabolisme van hiv-proteaseremmers kan remmen en het metabolisme van voriconazol kan ook geremd worden door de hiv-proteaseremmers.	Zorgvuldige controle op ieder optreden van medicamenteuze toxiciteit en/of verlies van werkzaamheid, en aanpassing van de dosering kan nodig zijn.
Efavirenz (een niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer, (NNRTI)) [CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]		
Efavirenz 400 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 200 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 38% Efavirenz AUC _τ ↑ 44% Voriconazol C _{max} ↓ 61% Voriconazol AUC _τ ↓ 77%	Het gebruik van standaarddoses voriconazol met efavirenz in doses van 400 mg QD of hoger is gecontra-indiceerd (zie

Efavirenz 300 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 400 mg BID*	In vergelijking met efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑17% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7%	rubriek 4.3). Voriconazol kan gelijktijdig met efavirenz toegediend worden als de onderhoudsdosis voriconazol verhoogd wordt tot 400 mg BID en de dosis efavirenz verlaagd wordt tot 300 mg QD. Wanneer de behandeling met voriconazol stopt, dient de aanvangsdosis efavirenz hervat te worden (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Andere niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTR's) (waaronder onder andere: delavirdine, nevirapine)* [CYP3A4-substraten, -remmers of CYP450-inductoren]	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> -onderzoek laat zien dat het metabolisme van voriconazol geremd kan worden door NNRTI's en dat voriconazol het metabolisme van NNRTR's kan remmen. De bevindingen van het effect van efavirenz op voriconazol suggereren dat het metabolisme van voriconazol in gang kan worden gezet door een NNRTI.	Zorgvuldige controle op ieder optreden van medicamenteuze toxiciteit en/of verlies van werkzaamheid, en aanpassing van de dosering kan nodig zijn.
Antipsychotica		
Lurasidon [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van lurasidon.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Pimozide [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties pimozide leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Antivirale middelen		
Letermovir [CYP2C9- en CYP2C19-inductor]	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met letermovir niet kan worden vermeden, controleer dan op verminderde effectiviteit van voriconazol.
Benzodiazepinen		
[CYP3A4-substraten] Midazolam (0,05 mg/kg IV enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-voudig	Verlaging van de dosis benzodiazepinen dient overwogen te worden.
Midazolam (7,5 mg orale enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam C_{max} ↑ 3,8-voudig Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-voudig	
Andere benzodiazepinen	Hoewel niet klinisch onderzocht, is het aannemelijk	

(waaronder onder andere: triazolam, alprazolam)	dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van andere benzodiazepinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en een verlenging van het sedatieve effect veroorzaken.	
Cardiovasculaire middelen		
Ivabradine [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties ivabradine leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Potentiators van de cystische-fibrose-transmembraanconductieregulator		
Ivacaftor [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van ivacaftor, met een risico op ernstiger bijwerkingen.	Verlaging van de dosis ivacaftor wordt aanbevolen.
Ergotderivaten		
Ergot-alkaloïden (waaronder onder andere: ergotamine, dihydro-ergotamine) [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van ergot-alkaloïden en ergotisme veroorzaakt.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
GI-motiliteitsagentia		
Cisapride [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties cisapride leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Kruidengeneesmiddelen		
Sint-janskruid [CYP450-inductor; P-gp-inductor] 300 mg TID (gelijktijdig toegediend met een enkelvoudige dosis 400 mg voriconazol)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Voriconazol AUC _{0-∞} ↓ 59%	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Immunosuppressiva		
[CYP3A4-substraten] Ciclosporine (bij stabiele niertransplantatiepatiënten die langdurig met ciclosporine worden behandeld)	Ciclosporine C _{max} ↑ 13% Ciclosporine AUC _τ ↑ 70%	Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al ciclosporine gebruiken, wordt aanbevolen om de dosis ciclosporine te halveren en de ciclosporinespiegel zorgvuldig in de gaten te houden. Verhoogde ciclosporinespiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. Wanneer voriconazol wordt gestaakt,

Everolimus <i>[ook P-gp-substraat]</i>	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van everolimus.	dienen de ciclosporinespiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden en de dosis verhoogd te worden indien nodig Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentraties significant zullen stijgen (zie rubriek 4.4).
Sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-voudig Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-voudig	Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Tacrolimus (0,1 mg/kg enkelvoudige dosis)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al tacrolimus gebruiken wordt aanbevolen om de dosis tacrolimus te verlagen tot een derde van de originele dosis en om de tacrolimusspiegels nauwgezet in de gaten te houden. Verhoogde tacrolimusspiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. Wanneer het gebruik van voriconazol gestaakt wordt dienen de tacrolimusspiegels nauwgezet te worden gecontroleerd en de dosis zo nodig verhoogd.
Mycofenolzuur (1 g enkelvoudige dosis) <i>[UDP-glucuronyltransferase-substraat]</i>	Mycofenolzuur C_{max} ↔ Mycofenolzuur AUC_t ↔	Geen aanpassing van de dosis nodig
<i>Lipideverlagende middelen/HMG-CoA-reductaseremmers</i>		
Statinen (bijv. lovastatine) <i>[CYP3A4-substraten]</i>	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van statinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, laat stijgen en kan leiden tot rabdomyolyse.	Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met statinen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 niet kan worden vermeden, dient verlaging van de dosis statinen overwogen te worden.
<i>Niet-steroïde selectieve mineralocorticoïdreceptorantagonisten (MR-antagonisten)</i>		
Finerenon <i>[CYP3A4-substraat]</i>	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van finerenon.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
<i>Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)</i>		
<i>[CYP2C9-substraten]</i>		Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit die

Ibuprofen (400 mg enkelvoudige dosis)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%	gerelateerd zijn aan het gebruik van NSAID's, wordt aanbevolen. Verlaging van de dosering NSAID's kan nodig zijn.
Diclofenac (50 mg enkelvoudige dosis)	Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	
Opioiden		
Langwerkende opiaten [CYP3A4-substraten] Oxycodon (10 mg enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Oxycodon C_{max} ↑ 1.7-fold Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.6-fold	Verlaging van de dosis oxycodon en andere langwerkende opiaten die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. hydrocodon) dient overwogen te worden. Regelmatige controle op bijwerkingen die geassocieerd worden met het gebruik van opiaten kan noodzakelijk zijn.
Methadon (32-100 mg QD) [CYP3A4-substraat]	R-methadon (actief) C_{max} ↑ 31% R-methadon (actief) AUC_t ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_t ↑ 103%	Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit die geassocieerd worden met het gebruik van methadon, waaronder verlenging van het QTc-interval, is aanbevolen. Verlaging van de dosis methadon kan nodig zijn.
Kortwerkende opiaten [CYP3A4-substraten] Alfentanil (20 µg/kg enkelvoudige dosis, met gelijktijdig gebruik van naloxon) Fentanyl (5 µg/kg enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-voudig In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-voudig	Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en andere kortwerkende opiaten die in structuur lijken op alfentanil en die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. sufentanil) dient overwogen te worden. Langdurige en regelmatige controle op ademhalingsdepressie en andere aan opiaten gerelateerde bijwerkingen wordt aanbevolen.
Opiïde receptorantagonisten		
Naloxegol [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van naloxegol.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Orale anticonceptiva		
Orale anticonceptiva* [CYP3A4-substraat; CYP2C19-remmer] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_t ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_t ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUC_t ↑ 46%	Controle op de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het gebruik van orale anticonceptiva, naast controle op de bijwerkingen van voriconazol, wordt aanbevolen.
Steroïden		
Corticosteroïden Prednisolon (60 mg enkelvoudige dosis) [CYP3A4-substraat]	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Geen aanpassing van de dosis nodig

		Patiënten die een langdurige behandeling met voriconazol en corticosteroïden (met inbegrip van inhalatiecorticosteroïden, bijv. budesonide en intranasale corticosteroïden) krijgen, dienen nauwlettend te worden bewaakt op bijnierschorsdisfunctie, zowel tijdens de behandeling als wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).
Vasopressinereceptorantagonisten		
Tolvaptan [CYP3A-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van tolvaptan.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Voriconazol Accord mag tijdens de zwangerschap niet 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 de moedermelk is niet onderzocht. De borstvoeding moet worden stopgezet bij het opstarten van de behandeling met Voriconazol Accord.

Vruchtbaarheid

In een dierstudie was geen stoornis van de vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij volwassenen is gebaseerd op een geïntegreerde database met veiligheidsgegevens van meer dan 2.000 personen (inclusief 1.603 volwassen patiënten in therapeutische studies) en nog eens 270 volwassenen in profylaxestudies. Ze vertegenwoordigen een heterogene populatie

met patiënten met hematologische maligniteit, met hiv geïnfecteerde patiënten met oesofageale candidiasis en therapieresistente schimmelinfecties, niet-neutropene patiënten met candidemie of aspergillose en gezonde vrijwilligers.

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Frequentie categorieën worden als volgt uitgedrukt: 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 frequentiegroep werden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met voriconazol:

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $<$ $1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ tot $<$ $1/1.000$	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 (waaronder cutaan SCC in situ of ziekte van Bowen) *,**			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		agranulocytose ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anemie	beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie	diffuse intravasculaire coagulatie	
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoelighed	anafylactoïde reactie	

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot <1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Endocriene aandoeningen			bijnierschors- insufficiëntie, hypothyreoïdie	hypothyreoïdie	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	perifeer oedeem	hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie			
Psychische stoornissen		depressie, hallucinatie, angst, insomnie, agitatie, verwardheid			
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn	convulsie, syncope, tremor, hypertonie ³ , paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	hersenoedeem, encefalopathie ⁴ , extrapiramidale stoornis ⁵ , perifere neuropathie, ataxie, hypesthesie, dysgeusie	leveragefalo- pathie, syndroom van Guillain-Barré, nystagmus	
Oogaandoeningen	visuele stoornis ⁶	retinale bloeding	oogzenuwstoornis ⁷ , papiloedeem ⁸ , oculogyre crisis, diplopie, scleritis, blefaritis	optische atrofie, cornea- troebeling	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			hypacusie, vertigo, tinnitus		
Hartaandoeningen		supraventricu- laire aritmie, tachycardie, bradycardie	ventrikelfibrilla- tie, ventriculaire extrasystolen, ventriculaire tachycardie, verlengde QT op het elektro- cardiogram, supraventriculai- re tachycardie	torsade de pointes, volledig atrioventricu- lair blok, bundeltakblok, nodaal ritme	
Bloedvat- aandoeningen		hypotensie, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot <1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	ademnood ⁹	'acute respiratory distress'- syndroom, longoedeem			
Maagdarmstelsel- aandoeningen	diarree, braken, buikpijn, misselijkheid	cheilitis, dyspepsie, obstipatie, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, gezwollen tong, duodenitis, gastro-enteritis, glossitis		
Lever- en galaandoeningen	afwijkingen in lever- functie- testen	geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis ¹⁰	leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	huiduitslag	exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculo- papulaire huiduitslag, pruritus, erytheem, fototoxiciteit**	syndroom van Stevens- Johnson ⁸ , purpura, urticaria, allergische dermatitis, papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, eczeem	toxische epidermale necrolyse ⁸ , angio-oedeem, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmidde- leneruptie, geneesmiddel- reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁸	cutane lupus erythema- todes*, efeliden*, lentigo*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		rugpijn	Artritis, periostitis*,**		
Nier- en urineweg- aandoeningen		acuut nierfalen, hematurie	tubulaire necrose van de nier, proteïnurie, nefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	pyrexie	pijn op de borst, aangezichts- oedeem ¹¹ ,	reactie op de infuusplaats, griepigheid		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot <1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
		asthenie, rillingen			
Onderzoeken		verhoogde bloedcreatinine spiegel	verhoogde bloedureum- spiegel, verhoogde bloedcholesterol spiegel		

* bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen

** De frequentie categorie is gebaseerd op een observationeel onderzoek waarbij real-world data van secundaire bronnen in Zweden werd gebruikt

¹ Inclusief febriële neutropenie en neutropenie.

² Inclusief immuutrombocytopenische purpura.

³ Inclusief nekstijfheid en tetanie.

⁴ Inclusief hypoxisch-ischemische encefalopathie en metabole encefalopathie.

⁵ Inclusief acathisie en parkinsonisme.

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

⁷ Na het op de markt brengen zijn er meldingen geweest van langdurige optische neuritis. Zie rubriek 4.4.

⁸ Zie rubriek 4.4.

⁹ Inclusief dyspneu en inspanningskortademigheid.

¹⁰ Inclusief leverletsel veroorzaakt door geneesmiddelengebruik, toxische hepatitis, hepatocellulair letsel en hepatotoxiciteit.

¹¹ Inclusief periorbitaal oedeem, lipooedeem en mondoedeem.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Visuele stoornissen

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

Het werkingsmechanisme is onbekend; het aangrijppingspunt ligt zeer waarschijnlijk binnen de retina. In een studie waarin bij gezonde vrijwilligers de impact van voriconazol op de retinale functie werd onderzocht, veroorzaakte voriconazol een daling in de golfamplitude op het elektroretinogram (ERG). Met het ERG worden elektrische stromen in de retina gemeten. De ERG-veranderingen verergerden niet tijdens 29 behandelingsdagen en waren volledig reversibel wanneer de toediening van voriconazol werd stopgezet.

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

Huidreacties

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

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

Er zijn gevallen gemeld van plaveiselcelcarcinoom van de huid (waaronder cutane SCC in situ of ziekte van Bowen) bij patiënten die langere tijd worden behandeld met voriconazol. Het mechanisme is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Leverfunctietesten

Over het algemeen bedroeg in het klinisch onderzoeksprogramma van voriconazol de incidentie van >3 x ULN verhoogde transaminasewaarden (niet noodzakelijkerwijs een bijwerking) 18,0% (319/1.768) bij volwassenen en 25,8% (73/283) bij pediatrische patiënten die voriconazol kregen voor gepoold therapeutisch en profylactisch gebruik. Afwijkingen in de leverfunctiewaarden kunnen verband houden met hogere plasmaconcentraties en/of doses. De meerderheid van de afwijkende leverfunctiewaarden normaliseerde ofwel gedurende de behandeling zonder aanpassen van de dosis, ofwel na aanpassen van de dosis, met inbegrip van stopzetten van de behandeling.

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

Infusiegerelateerde reacties

Tijdens infusie van de intraveneuze formulering van voriconazol bij gezonde proefpersonen zijn anafylactoïde reacties, waaronder blozen, koorts, zweten, tachycardie, beklemd gevoel op de borst, dyspneu, flauwteaanval, misselijkheid, pruritus en huiduitslag opgetreden. De symptomen verschenen onmiddellijk na instellen van de infusie (zie rubriek 4.4).

Profylaxe

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid van voriconazol werd onderzocht bij 288 pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar (169) en van 12 tot <18 jaar (119) die in klinische studies voriconazol kregen voor profylaxe (183) en therapeutisch gebruik (105). De veiligheid van voriconazol werd daarnaast onderzocht bij nog eens 158 pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar in 'compassionate use'-programma's. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van voriconazol bij de pediatrische populatie vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Bij pediatrische patiënten werd echter een trend waargenomen van een hogere frequentie van verhoogde leverenzymen die werden gemeld als bijwerking in klinische studies dan bij volwassenen (verhoogde transaminasewaarden bij 14,2% van de pediatrische patiënten en bij 5,3% van de volwassenen). Postmarketinggegevens wijzen erop dat huidreacties (met name erytheem) mogelijk vaker voorkomen bij pediatrische patiënten dan bij

volwassenen. Bij de 22 patiënten jonger dan 2 jaar die voriconazol toegediend kregen in een ‘compassionate use’-programma zijn de volgende bijwerkingen gemeld (waarbij een verband met voriconazol niet kon worden uitgesloten): fotosensitiviteitsreactie (1), aritmie (1), pancreatitis (1), verhoogde bilirubinespiegel in het bloed (1), verhoogde leverenzymen (1), huiduitslag (1) en papiloedeem (1). Er zijn postmarketingmeldingen van pancreatitis bij pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

Er is geen antidotum bekend tegen voriconazol.

Voriconazol wordt gehemodialyseerd met een klaring van 121 ml/min. Het intraveneuze vehikel hydroxypropylbetadex wordt gehemodialyseerd met een klaring van $37,5 \pm 24$ ml/min. Bij een overdosis kan hemodialyse helpen om voriconazol en hydroxypropylbetadex uit het lichaam te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten, ATC-code: J02A C03

Werkingsmechanisme

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

In 10 therapeutische studies bedroeg de mediaan voor de gemiddelde en maximale plasmaconcentraties bij individuele patiënten in alle studies respectievelijk 2.425 ng/ml (interkwartielbereik 1.193 tot 4.380 ng/ml) en 3.742 ng/ml (interkwartielbereik 2.027 tot 6.302 ng/ml). Er werd geen positief verband gevonden tussen de gemiddelde, maximale of minimale plasmaconcentraties van voriconazol en de werkzaamheid in therapeutische studies, en dit verband is niet in profylaxestudies onderzocht.

Farmacokinetische-farmacodynamische analyses van klinische onderzoeksgegevens toonden een positief verband aan tussen de plasmaconcentraties van voriconazol enerzijds en zowel afwijkingen in de leverfunctietesten als gezichtsstoornissen anderzijds. Er zijn geen dosisaanpassingen onderzocht in profylaxestudies.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij in-vitro-onderzoek 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 fungicidewerking tegen alle *Aspergillus*-soorten die zijn onderzocht.

Daarnaast laat voriconazol in vitro een fungicidewerking 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*; voor *Candida* spp., waaronder *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*; en een beperkte aantal van *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* en *C. guilliermondii*, voor *Scedosporium* spp., waaronder *S. apiospermum*, *S. prolificans*; en voor *Fusarium* spp.

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

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

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

Breekpunten

Alvorens de therapie te starten, dient men monsters te nemen 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 therapie mag ingesteld worden voordat de kweekresultaten en de resultaten van andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn. Wanneer deze resultaten echter beschikbaar komen, dient de anti-infectieuze behandeling daaraan aangepast te worden.

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

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

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) heeft voor voriconazol interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Klinische ervaring

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

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

Voriconazol vertoont in vitro een fungicidewerking tegen *Aspergillus* spp. De doeltreffendheid en de overlevingswinst van voriconazol versus conventionele behandeling met amfotericine B in de eerstelijnsbehandeling van acute invasieve aspergillose werd aangetoond in een open, gerandomiseerde, multicentrische studie bij 277 immunogecompromitteerde patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden. Voriconazol werd intraveneus toegediend met een oplaaddosis van 6 mg/kg elke 12 uur tijdens de eerste 24 uur, gevolgd door een onderhoudsdosis van 4 mg/kg elke 12 uur gedurende minimaal 7 dagen. De

behandeling kon daarna omgezet worden naar de orale formulering met een dosis van 200 mg elke 12 uur. De mediane duur van een IV voriconazolbehandeling was 10 dagen (bereik 2 – 85 dagen). Na afloop van de IV voriconazolbehandeling was de mediane duur van de orale voriconazolbehandeling 76 dagen (bereik 2 – 232 dagen).

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

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

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

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

In een secundaire analyse, waarbij rekening werd gehouden met de DRC-evaluaties van het laatste evalueerbare tijdstip (EOT of 2, 6 of 12 weken na EOT) hadden voriconazol en het behandelingschema bestaande uit amfotericine B gevolgd door fluconazol succesvolle responspercentages van respectievelijk 65% en 71%.

De onderzoekersevaluatie van een succesvolle uitkomst op elk van deze tijdstippen wordt in de volgende tabel getoond.

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

Ernstige refractaire *Candida*-infecties

De studie omvatte 55 patiënten met ernstige refractaire systemische *Candida*-infecties (waaronder candidemie, gedissemineerde en andere invasieve candidiasis), waarbij eerdere antischimmelbehandeling, in het bijzonder met fluconazol, niet effectief was. Er werd succesvolle respons gezien bij 24 patiënten (15 volledige, 9 gedeeltelijke responsen). Bij fluconazol-resistente niet-*albicans*-soorten werd een succesvol

resultaat gezien bij 3 op de 3 infecties met *C. krusei* (volledige responsen) en 6 op de 8 infecties met *C. glabrata* (5 volledige, 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 schimmels:

Scedosporium spp.: behandeling met voriconazol was succesvol bij 16 (6 volledige, 10 gedeeltelijke responsen) van de 28 patiënten geïnfecteerd met *S. apiospermum* en bij 2 (beide gedeeltelijke responsen) van de 7 patiënten geïnfecteerd met *S. prolificans*. Bovendien was er therapeutisch succes bij 1 op 3 patiënten met infecties veroorzaakt 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 menginfectie; 2 van hen vertoonden een gunstige afloop.

De meeste patiënten die met voriconazol behandeld werden voor bovengenoemde zeldzame infecties waren intolerant of ongevoelig voor een vroegere antifungale behandeling.

Primaire profylaxe van invasieve schimmelinfecties: werkzaamheid bij HSCT-ontvangers zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI

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

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

Eindpunten van onderzoek	Voriconazol N=224	Itraconazol N=241	Verskil 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 bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tijdens gebruik onderzoeksgeneesmiddel	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primair eindpunt van de studie

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

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

AML

Eindpunten van 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 de studie

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

*** Verschil in verhoudingen, 95%-BI verkregen na correctie voor randomisering

Myeloablatieve conditioneringsregimes

Eindpunten van onderzoek	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 de studie

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

*** Verschil in verhoudingen, 95%-BI verkregen na correctie voor randomisering

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

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

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

Duur van behandeling

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

Pediatrische patiënten

Drieënvijftig pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 tot <18 jaar werden behandeld met voriconazol in twee prospectieve, open-label, niet-vergelijkende, multicenter klinische onderzoeken. In het ene onderzoek werden 31 patiënten opgenomen met mogelijke, aantoonbare of waarschijnlijke invasieve aspergillose (IA), van wie 14 patiënten aantoonbare of waarschijnlijke IA hadden en werden opgenomen in de MITT-werkzaamheidsanalyses. In het tweede onderzoek werden 22 patiënten opgenomen met invasieve candidiasis, inclusief candidemie (ICC), en oesofageale candidiasis (EC) waarvoor ofwel een primaire behandeling, ofwel een reddingstherapie nodig was; van hen werden er 17 opgenomen in de MITT-

werkzaamheidsanalyses. Voor patiënten met IA waren de totale globale responspercentages na 6 weken 64,3% (9/14), en was het globale responspercentage 40% (2/5) voor patiënten van 2 tot <12 jaar en 77,8% (7/9) voor patiënten van 12 tot <18 jaar. Voor patiënten met ICC was het globale responspercentage bij EOT 85,7% (6/7) en voor patiënten met EC was het globale responspercentage bij EOT 70% (7/10). Het totale responspercentage (zowel bij ICC als EC) was 88,9% (8/9) voor patiënten van 2 tot <12 jaar en 62,5% (5/8) voor patiënten van 12 tot <18 jaar.

Klinische studies waarin het QTc-interval werd onderzocht

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische kenmerken

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

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

De veiligheid op lange termijn van hydroxypropylbetadex bij mensen is beperkt tot 21 dagen (250 mg/kg/dag).

Absorptie

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

Distributie

Het distributievolume van voriconazol bij steady state wordt geschat op 4,6 l/kg. Dit wijst op een uitgebreide distributie over de weefsels. De binding aan plasma-eiwit wordt geschat op 58%. Onderzoek van het cerebrospinaal vocht bij acht patiënten in een 'compassionate use'-programma toonde detecteerbare voriconazolconcentraties aan bij alle patiënten.

Biotransformatie

In-vitrostudies toonden aan dat voriconazol wordt gemetaboliseerd door de hepatische cytochrom P450-enzymen CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4.

De farmacokinetiek van voriconazol vertoont een grote variabiliteit tussen individuen.

In-vivostudies toonden aan dat CYP2C19 in belangrijke mate betrokken is bij het metabolisme van voriconazol. Dit enzym vertoont genetisch polymorfisme. Het is bijvoorbeeld te verwachten dat 15-20% van de Aziatische populatie het geneesmiddel traag zal metaboliseren. Bij witte en zwarte mensen is de prevalentie van trage metaboliseerders 3-5%. Studies die werden uitgevoerd bij witte en Japanse gezonde proefpersonen toonden aan dat trage metaboliseerders gemiddeld een 4 keer hogere blootstelling aan voriconazol (AUC τ) vertonen dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers. Heterozygote, snelle metaboliseerders vertonen gemiddeld een 2 keer hogere blootstelling aan voriconazol dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers.

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

Eliminatie

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

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

De terminale halfwaardetijd van voriconazol hangt af van de dosis en 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 patiëntengroepen

Geslacht

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

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

Ouderen

In een studie met meervoudige orale toediening waren de C_{max} en de 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 studies werd de dosering niet aangepast op basis van de leeftijd. Er werd een relatie tussen de plasmaconcentraties en de leeftijd waargenomen. Het veiligheidsprofiel van voriconazol was vergelijkbaar bij jonge en oudere patiënten en daarom is er geen aanpassing van de dosering nodig voor ouderen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De aanbevolen doses bij kinderen en adolescenten zijn gebaseerd op een populatie-farmacokinetische analyse van gegevens afkomstig van 112 immunogecompromitteerde pediatrie patiënten van 2 tot <12

jaar en 26 immunogecompromitteerde 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 (gebruikmakend van het poeder voor orale suspensie) van 4 mg/kg, 6 mg/kg en 200 mg tweemaal daags werden geëvalueerd in drie pediatrie farmacokinetische studies. Intraveneuze oplaaddoses van 6 mg/kg IV tweemaal daags op dag 1 gevolgd door een intraveneuze dosis van 4 mg/kg tweemaal daags en 300 mg orale tabletten tweemaal daags werden geëvalueerd in één farmacokinetische studie bij adolescenten. Bij pediatrie patiënten werd een grotere variabiliteit tussen individuen waargenomen dan bij volwassenen.

Een vergelijking van de pediatrie en volwassen populatie-farmacokinetische gegevens toonde aan dat de voorspelde totale blootstelling (AUC_t) bij kinderen na toediening van een IV oplaaddosis van 9 mg/kg vergelijkbaar was met die bij volwassenen na een IV oplaaddosis van 6 mg/kg. De voorspelde totale blootstellingen bij kinderen na IV onderhoudsdoseringen van 4 en 8 mg/kg tweemaal daags waren vergelijkbaar met die bij volwassenen na orale onderhoudsdoseringen van respectievelijk 3 en 4 mg/kg tweemaal daags. De voorspelde totale blootstelling bij kinderen na een orale onderhoudsdosis van 9 mg/kg (maximaal 350 mg) tweemaal daags was vergelijkbaar met die bij volwassenen na 200 mg oraal tweemaal daags. Na een intraveneuze dosis van 8 mg/kg zal de blootstelling aan voriconazol ongeveer 2 keer hoger zijn dan na een orale dosis van 9 mg/kg.

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

De blootstellingen aan voriconazol bij het merendeel van de adolescente patiënten waren vergelijkbaar met die bij volwassenen die dezelfde doseringsschema's kregen. Er werd echter een lagere blootstelling aan voriconazol waargenomen bij sommige jonge adolescenten met een laag lichaamsgewicht dan bij volwassenen. Waarschijnlijk lijkt het metabolisme van voriconazol bij deze proefpersonen meer op dat van kinderen dan dat van adolescenten/volwassenen. Op basis van de populatie-farmacokinetische analyse dienen 12 tot en met 14 jaar oude adolescenten lichter dan 50 kg de doses voor kinderen te krijgen (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een normale nierfunctie vertoont het farmacokinetische profiel van hydroxypropylbetadex, een bestanddeel van Voriconazol Accord 200 mg intraveneuze formulering, een korte halfwaardetijd van 1 tot 2 uur, en vertoont het geen accumulatie na opeenvolgende dagelijkse doses. Bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie wordt de meerderheid (>85%) van een dosis van 8 g hydroxypropylbetadex in de urine uitgescheiden. Bij proefpersonen met een licht, matig en ernstig verminderde nierfunctie waren de halfwaardetijden respectievelijk ongeveer twee, vier en zes keer langer dan normale waarden. Bij deze patiënten kunnen achtereenvolgende infusies leiden tot accumulatie van hydroxypropylbetadex tot steady state wordt bereikt. Hydroxypropylbetadex wordt verwijderd door middel van hemodialyse met een klaring van $37,5 \pm 24$ ml/min.

Verminderde leverfunctie

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

In een studie met meervoudige orale dosering bleek de AUC_t vergelijkbaar bij proefpersonen met matige levercirrose (Child-Pugh B) die een onderhoudsdosis van tweemaal daags 100 mg kregen toegediend en bij proefpersonen met normale leverfunctie die tweemaal daags 200 mg kregen toegediend. Van patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh C) zijn geen farmacokinetische gegevens bekend (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In voortplantingsstudies bleek voriconazol teratogeen bij ratten en embryotoxisch bij konijnen bij dezelfde systemische blootstellingen als die bij de mens verkregen met therapeutische doses. In studies naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten bij lagere blootstellingen dan die bij de mens verkregen met therapeutische doses, verlengde voriconazol de drachtijd en de duur van de baring en veroorzaakte het dystocie met daaropvolgende maternale mortaliteit en een verminderde perinatale overleving van jongen. De effecten op de baring worden waarschijnlijk gemedieerd door soortspecifieke mechanismen, die gepaard gaan met een reductie van de oestradiolspiegels, en komen overeen met die van andere antimycotica uit de klasse van azolen. De toediening van voriconazol induceerde geen stoornis van vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten bij blootstellingen gelijk aan die verkregen bij therapeutische doses bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex
Lactosemonohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Voriconazol Accord mag niet gelijktijdig met andere intraveneuze producten via dezelfde lijn of canule geïnfundeerd worden. De zak moet gecontroleerd worden om te verifiëren dat de infusie volledig is. Wanneer de infusie van Voriconazol Accord volledig is, mag de lijn gebruikt worden voor toediening van andere intraveneuze producten.

Bloedproducten en kortdurende infusie van geconcentreerde oplossingen van elektrolyten:

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie dienen vóór het instellen van en tijdens de voriconazolbehandeling te worden gecorrigeerd (zie rubriek 4.2 en 4.4). Voriconazol Accord mag niet gelijktijdig worden toegediend met bloedproducten of kortdurende infusie van geconcentreerde oplossingen van elektrolyten, zelfs als de twee infusies in aparte lijnen worden gedaan.

Totale parenterale voeding: Totale parenterale voeding (TPV) hoeft *niet* te worden gestaakt wanneer Voriconazol Accord is voorgeschreven, maar moet wel via een aparte lijn geïnfundeerd worden. Indien de TPV via een katheter met meerdere lumina wordt geïnfundeerd, moet de TPV met behulp van een andere poort dan die voor Voriconazol Accord worden toegediend. Voriconazol Accord mag niet worden verdund met 4,2% natriumbicarbonaat-infusie. 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

3 jaar.

Na reconstitutie is de chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik aangetoond voor 24 uur bij 2-8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na verdunning is de chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik aangetoond voor 6 uur bij 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Helder type I glazen flacon met een type I chloorbutyl stop afgesloten met een blauwe aluminium flip-off dop.

Verpakking van 1 flacon.

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 Accord 200 mg poeder voor oplossing voor infusie:

Het poeder wordt gereconstitueerd met 19 ml water voor injectie of 19 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie om een beschikbaar volume van 20 ml helder concentraat met 10 mg/ml voriconazol te verkrijgen. De reconstitutie kan tot 4 minuten duren. Gooi de flacon met Voriconazol Accord weg als het verdunningsmiddel niet door vacuüm in de flacon wordt getrokken. Het wordt aanbevolen om een standard (niet-geautomatiseerde) injectiespuit van 20 ml te gebruiken om te zorgen dat de exacte hoeveelheid (19,0 ml) water voor injectie of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie wordt afgemeten. Het geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventueel ongebruikte oplossing dient weggegooid te worden. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor toediening wordt het vereiste volume van het gereconstitueerde concentraat toegevoegd aan een aanbevolen verenigbare infusieoplossing (in onderstaande tabel beschreven) om een uiteindelijke oplossing van 0,5-5 mg voriconazol per ml te verkrijgen.

Vereiste volumes van 10 mg/ml Voriconazol Accord concentraat

Lichaamsgewicht (kg)	Volume Voriconazol Accord concentraat (10 mg/ml) vereist voor:				
	3 mg/kg dosis (aantal flacons)	4 mg/kg dosis (aantal flacons)	6 mg/kg dosis (aantal flacons)	8 mg/kg dosis (aantal flacons)	9 mg/kg dosis (aantal flacons)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-

75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

De gereconstitueerde oplossing kan worden verdund met:

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

De verenigbaarheid van Voriconazol Accord met verdunningsmiddelen anders dan bovenstaande (of vermeld onder 'Gevalen van onverenigbaarheid') is niet bekend.

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

Accord Healthcare B.V.
 Winthontlaan 200
 Utrecht
 3526 KV
 Nederland

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

RVG 132310

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5: 8 januari 2026