

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten

VFEND 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 of 200 mg voriconazol.

Hulpstof met bekend effect

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 63,42 mg lactosemonohydraat.

VFEND 200 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 253,675 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten

Witte, tot gebroken witte, ronde tablet, aan de ene zijde gemerkt met “Pfizer” en aan de andere zijde met “VOR50”.

VFEND 200 mg filmomhulde tabletten

Witte, tot gebroken witte tablet in de vorm van een capsule, aan de ene zijde gemerkt met “Pfizer” en aan de andere zijde met “VOR200”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Behandeling van invasieve aspergillose.

Behandeling van candidemie bij niet-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.

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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).

VFEND is eveneens beschikbaar als 200 mg poeder voor oplossing voor infusie, als 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie en als 40 mg/ml poeder voor orale suspensie.

Behandeling

Volwassenen

Men moet de therapie beginnen met het aangegeven oplaadschema van ofwel intraveneus ofwel oraal toegediend VFEND 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 de eerste 24 uur)	Tweemaal daags 4 mg/kg	Tweemaal daags 200 mg	Tweemaal daags 100 mg

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

Duur van behandeling

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

Dosisaanpassing (Volwassenen)

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

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

Raadpleeg onderstaande informatie voor profylactisch gebruik

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

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

Het aanbevolen doseringsschema is als volgt:

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

NB: gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse bij 112 immunogecompromitteerde pediatrie 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 8 mg/kg intraveneuze dosis een ongeveer 2 keer hogere voriconazolblootstelling bewerkstelligt dan een 9 mg/kg orale dosis.

Deze aanbevelingen voor orale dosering bij kinderen zijn gebaseerd op studies waarin voriconazol in de vorm van poeder voor orale suspensie werd toegediend. Bio-equivalentie tussen het poeder voor orale suspensie en de tabletten is niet onderzocht bij een pediatrie populatie. Wegens de vermoedelijk beperkte gastrointestinale transitijd bij pediatrie patiënten, kan de absorptie van de tabletten anders zijn bij pediatrie patiënten dan bij volwassen patiënten. Daarom wordt aanbevolen bij kinderen van 2 tot <12 jaar de orale suspensie te gebruiken.

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 (of in stappen van 50 mg indien initieel de maximale orale dosis van 350 mg werd gebruikt). Als de patiënt de behandeling niet kan verdragen, dient de dosis in stappen van 1 mg/kg verlaagd te worden (of in stappen van 50 mg indien initieel de maximale orale dosis van 350 mg werd gebruikt).

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

Profylaxe bij volwassenen en kinderen

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

Dosering

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

Duur van profylaxe

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

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

De volgende instructies gelden zowel voor behandeling als profylaxe.

Dosisaanpassing

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

Dosisaanpassing in geval van gelijktijdige toediening

Fenytoïne kan gelijktijdig toegediend worden met voriconazol indien de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd van 200 mg naar 400 mg oraal, tweemaal daags (van 100 mg naar 200 mg oraal, tweemaal daags bij patiënten lichter dan 40 kg), zie rubrieken 4.4 en 4.5.

De combinatie van voriconazol met rifabutine moet indien mogelijk worden vermeden. Indien de combinatie strikt noodzakelijk is, kan de onderhoudsdosering van voriconazol worden verhoogd van 200 mg naar 350 mg oraal, tweemaal daags (van 100 mg naar 200 mg oraal, tweemaal daags bij patiënten lichter dan 40 kg), zie rubrieken 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 rubrieken 4.4 en 4.5).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetische eigenschappen van oraal toegediend voriconazol worden niet beïnvloed door een vermindering van de nierfunctie. Het is daarom niet nodig de dosis aan te passen bij orale toediening bij patiënten met een lichte tot ernstige verminderde nierfunctie (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.

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 innemen (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 VFEND bij patiënten met afwijkende leverfunctietesten (aspartaattransaminase [ASAT], alaninetransaminase [ALAT], alkalinefosfatase [AF] of totaal bilirubine > 5 keer de bovengrens van normaal).

Voriconazol is geassocieerd met verhoogde waarden in de leverfunctietesten en met klinische tekens 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 medicamenteuze toxiciteit (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

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

doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

VFEND filmomhulde tabletten dienen minstens één uur voor of één uur na de maaltijd ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

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

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

Gelijktijdige toediening met sint-janskruid (zie rubriek 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

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

Cardiovasculair

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

- congenitale of verworven QTc-verlenging.
- cardiomyopathie, in het bijzonder bij aanwezigheid van hartfalen.
- sinus-bradycardie.
- bestaande symptomatische aritmieën.
- concomitant 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 die het effect op het QTc-interval onderzocht van enkelvoudige doses voriconazol, tot 4 maal de gebruikelijke dagdosis. Niemand vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec (zie rubriek 5.1).

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 leverdisfunctie was meestal reversibel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Controle van de leverfunctie

Patiënten die VFEND 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 VFEND en tenminste 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 verminderd tot maandelijks als er geen veranderingen zijn in de leverfunctietesten.

Als de leverfunctietesten opvallend verhogen, dient VFEND 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 VFEND geassocieerd met fototoxiciteit, inclusief reacties zoals efeliden, lentigo en actinische keratose en pseudoporfyrie. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten, inclusief kinderen, tijdens een behandeling met VFEND 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) gemeld; sommige van deze patiënten hebben eerdere fototoxische reacties gemeld. Als fototoxische reacties optreden, dient multidisciplinair advies te worden ingewonnen en de patiënt doorverwezen te worden naar een dermatoloog. Stopzetting van de behandeling met VFEND en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen dient overwogen te worden. Er dient systematisch en regelmatig dermatologische beoordeling plaats te vinden wanneer de behandeling met VFEND wordt voortgezet om premaligne laesies vroegtijdig te kunnen detecteren en behandelen. De behandeling met VFEND dient te worden gestopt indien premaligne huidlaesies of plaveiselcelcarcinoom worden vastgesteld (zie hieronder het gedeelte onder Langetermijnbehandeling).
- Exfoliatieve huidreacties
Tijdens een behandeling met VFEND hebben zich reacties ontwikkeld zoals het syndroom van Stevens-Johnson. Wanneer zich bij een patiënt huiduitslag voordoet, dient hij zorgvuldig te worden gevolgd en dient de toediening van VFEND te worden stopgezet in geval laesies verergeren.

Langetermijnbehandeling

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

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) is gerapporteerd in relatie tot langetermijnbehandeling met VFEND.

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

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 VFEND 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 VFEND. Controle van serumamylase of -lipase kan worden overwogen bij dit klinisch beeld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij pediatrische patiënten onder de leeftijd van twee jaar zijn niet aangetoond (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrische patiënten van twee jaar of ouder. Er werd een hogere frequentie van verhoogde leverenzymen waargenomen bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8). De leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen te worden gecontroleerd. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar met malabsorptie en een voor de leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval is 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. Kinderen met letsel door veroudering door licht, zoals lentigenes 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 het gebruik van voriconazol gediscussieerd worden en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen moet overwogen worden.

Fenytoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor)

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

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

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

Rifabutine (een krachtige CYP450-inductor)

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

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) dient vermeden te worden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentratie significant zal stijgen. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om voor deze situatie aanbevelingen voor dosering te geven (zie rubriek 4.5).

Methadon (CYP3A4-substraat)

Een frequente controle op methadongerelateerde bijwerkingen en toxiciteit, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met voriconazol omdat methadonspiegels na gelijktijdige toediening met voriconazol verhoogd waren. Een dosisvermindering 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 in een verhoging van de gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ van fentanyl resulteerde, kan het nodig zijn de opioïdgerelateerde 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 opioïdgerelateerde 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_{τ} 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).

VFEND tabletten bevatten lactose en mogen niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voriconazol wordt gemetaboliseerd door, en remt de activiteit van, cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9, en CYP3A4. Remmers en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen. Ook is het mogelijk dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen die door deze CYP450 iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

Tenzij anders wordt aangegeven zijn onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij gezonde volwassen mannen 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 toedieningswijzen.

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) 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”). 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_1 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.

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

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Astemizol, cisapride, pimozide, kinidine and terfenadine <i>[CYP3A4-substraten]</i>	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (bijv. fenobarbital, mefobarbital) <i>[krachtige CYP450-inductoren]</i>	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentraties van voriconazol significant laten dalen.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
<p>Efavirenz (een niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer) [CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, gelijktijdige toediening met voriconazol 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Voriconazol C_{max} ↓ 61% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>In vergelijking met efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Het gebruik van standaarddoses voriconazol met efavirenz doses van 400 mg QD of hoger is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p> <p>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).</p>
<p>Ergotalkaloïden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine) [CYP3A4-substraten]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van ergotalkaloïden en ergotisme veroorzaakt.</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Rifabutine [krachtige CYP450-inductor]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 350 mg voriconazol BID)*</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol BID)*</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>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.</p>
<p>Rifampicine (600 mg QD) [krachtige CYP450-inductor]</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
<p>Ritonavir (proteaseremmer) [krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</p> <p>Hoge dosis (400 mg BID)</p> <p>Lage dosis (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} en AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 39%</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doses ritonavir (400 mg en hoger BID) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>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.</p>
<p>Sint-janskruid [CYP450-inductor; P-gp-inductor] 300 mg TID (gelijktijdig toegediend met een enkelvoudige dosis 400 mg voriconazol)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Everolimus [CYP3A4-substraat, P-gp-substraat]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van everolimus significant laat stijgen.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat voriconazol de concentratie everolimus significant zal verhogen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Fluconazol (200 mg QD) [CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer]</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC_{τ} ND</p>	<p>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.</p>

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
<p>Fenytoïne [CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol BID)*</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_τ ↓ 69%</p> <p>Fenytoïne C_{max} ↑ 67% Fenytoïne AUC_τ ↑ 81% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUC_τ ↑ 39%</p>	<p>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.</p> <p>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).</p>
<p>Anticoagulantia</p> <p>Warfarine (30 mg enkelvoudige dosis, gelijktijdig toegediend met 300 mg voriconazol BID) [CYP2C9-substraat]</p> <p>Ander orale cumarinepreparaten (bijv. fenprocoumon en acenocoumarol) [CYP2C9- en CYP3A4- substraten]</p>	<p>Maximale toename in protrombinetijd was ongeveer tweevoudig.</p> <p>Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van cumarinepreparaten laten stijgen die op hun beurt een toename van de protrombinetijd kunnen veroorzaken.</p>	<p>Zorgvuldige controle van de protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietesten wordt aanbevolen en de dosis anticoagulantia dient dienovereenkomstig aangepast te worden.</p>
<p>Benzodiazepinen (bijv. midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4-substraten]</p>	<p>Hoewel niet klinisch onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van benzodiazepinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en een verlenging van het sedatieve effect veroorzaken.</p>	<p>Verlaging van de dosis benzodiazepinen dient overwogen te worden.</p>

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
<p>Immunosuppressiva [CYP3A4-substraten]</p> <p>Sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis)</p> <p>Ciclosporine (bij stabiele niertransplantatiepatiënten die langdurig met ciclosporine worden behandeld)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg enkelvoudige dosis)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-voudig Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-voudig</p> <p>Ciclosporine C_{max} ↑ 13% Ciclosporine AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>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. <u>Wanneer voriconazol wordt gestaakt, dienen de ciclosporinespiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden en de dosis verhoogd te worden indien nodig.</u></p> <p>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. <u>Wanneer het gebruik van voriconazol gestaakt wordt dienen de tacrolimusspiegels nauwgezet te worden gecontroleerd en de dosis zonodig verhoogd.</u></p>
<p>Langwerkende opiaten [CYP3A4-substraten]</p> <p>Oxycodon (10 mg eenmalige dosis)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7-voudig Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-voudig</p>	<p>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.</p>

Geneesmiddel [<i>Interactiemechanisme</i>]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Methadon (32-100 mg QD) [<i>CYP3A4-substraat</i>]	R-methadon (actief) C_{max} ↑ 31% R-methadon (actief) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_{τ} ↑ 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.
Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) [<i>CYP2C9-substraten</i>] Ibuprofen (400 mg enkelvoudige dosis) Diclofenac (50 mg enkelvoudige dosis)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit die gerelateerd zijn aan het gebruik van NSAID's, wordt aanbevolen. Verlaging van de dosering NSAID's kan nodig zijn.
Omeprazol (40 mg QD)* [<i>CYP2C19-remmer; CYP2C19-en CYP3A4-substraat</i>]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 41% Andere protonpompremmers die een CYP2C19-substraat zijn kunnen ook geremd worden door voriconazol en dit kan leiden tot stijging van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	Aanpassing van de dosering van voriconazol wordt niet aanbevolen. Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al een omeprazoldosis van 40 mg of hoger gebruiken, wordt aanbevolen de omeprazoldosering te halveren.
Orale anticonceptiva* [<i>CYP3A4-substraat; CYP2C19-remmer</i>] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 46%	Controle op de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het gebruik van orale anticonceptiva, naast controle op de bijwerkingen van voriconazol, wordt aanbevolen.
Kortwerkende opiaten [<i>CYP3A4-substraten</i>] 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 ander 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.
Statinen (bijv. lovastatine) [<i>CYP3A4-substraten</i>]	Hoewel niet klinisch onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van statinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, laat stijgen en kan leiden tot rhabdomyolyse.	Verlaging van de dosis statinen dient overwogen te worden.

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide, glyburide) <i>[CYP2C9-substraten]</i>	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.
Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) <i>[CYP3A4-substraten]</i>	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.
Andere hiv-proteaseremmers (bijv. saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* <i>[CYP3A4-substraten en remmers]</i>	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.
Andere niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTR's) (bijv. delavirdine, nevirapine)* <i>[CYP3A4-substraten, -remmers of CYP450-inductoren]</i>	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> -onderzoek laat zien dat het metabolisme van voriconazol geremd kan worden door NNRTI's en voriconazol kan het metabolisme van NNRTR's 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.
Cimetidine (400 mg BID) <i>[niet-specifieke CYP450-remmer en verhoogt pH in de maag]</i>	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 23%	Geen aanpassing van dosering nodig
Digoxine (0,25 mg QD) <i>[P-gp-substraat]</i>	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Indinavir (800 mg TID) <i>[CYP3A4-remmer en -substraat]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Macroliden Erytromycine (1 g BID) <i>[CYP3A4-remmer]</i> Azitromycine (500 mg QD)	Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} ↔ Het effect van voriconazol op erytromycine en azitromycine is niet bekend.	Geen aanpassing van dosering nodig
Mycofenolzuur (1 g enkelvoudige dosis) <i>[UDP-glucuronyltransferase-substraat]</i>	Mycofenolzuur C_{max} ↔ Mycofenolzuur AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Prednisolon (60 mg enkelvoudige dosis) <i>[CYP3A4-substraat]</i>	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Geen aanpassing van dosering nodig
Ranitidine (150 mg BID) <i>[verhoogt de pH in de maag]</i>	Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van VFEND bij zwangere vrouwen beschikbaar.

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

VFEND mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Borstvoeding

De uitscheiding van voriconazol in de moedermelk is niet onderzocht. De borstvoeding moet worden stopgezet bij het opstarten van de behandeling met VFEND.

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

VFEND 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 dienen dan ook mogelijk gevaarlijke handelingen te vermijden, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij volwassenen is gebaseerd op een geïntegreerde database met veiligheidsgegevens van meer dan 2.000 personen (inclusief 1.603 volwassen patiënten in therapeutische studies) en nog eens 270 volwassenen in profylaxe studies. Ze vertegenwoordigen een heterogene populatie waaronder patiënten met hematologische maligniteit, 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 weinig ernstig tot matig ernstig. Er werden geen klinisch significante verschillen gezien bij analyse van de veiligheidsgegevens naar leeftijd, ras of geslacht.

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

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

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 iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met voriconazol:

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		sinusitis	pseudomembraneuze colitis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					plaveiselcelcarcinoom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		agranulocytose ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anemie	beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie	diffuse intravasculaire coagulatie	
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid	anafylactoïde reactie	
Endocriene aandoeningen			bijnierschorsinsufficiëntie, hypothyreoïdie	hyperthyreoïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	perifeer oedeem	hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie			
Psychische stoornissen		depressie, hallucinatie, angst, insomnia, agitatie, verwardheid			

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschik- bare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn	convulsie, syncope, tremor, hypertonie ³ , paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	hersenoedeem, encefalopathie ⁴ , extrapiramidale stoornis ⁵ , perifere neuropathie, ataxie, hypesthesie, dysgeusie	leveragefalopa- thie, syndroom van Guillain- Barré, nystagmus	
Oogaandoe- ningen	visuele stoornis ⁶	retinale bloeding	oogzenuwstoornis ⁷ , papiloedeem ⁸ , oculogyre crisis, diplopie, scleritis, blefaritis	optische atrofie, corneatroebeling	
Evenwichts- orgaan- en ooraandoe- ningen			hypoacusis, vertigo, tinnitus		
Hartaandoe- ningen		supraventriculaire aritmie, tachycardie, bradycardie	ventrikelfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, ventriculaire tachycardie, verlengde QT op het elektrocardiogram, supraventriculaire tachycardie	torsade de pointes, volledig atrioventriculair blok, bundeltakblok, nodaal ritme	
Bloedvataan- doeningen		hypotensie, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	ademnood ⁹	'acute respiratory distress'-syndroom, longoedeem			
Maagdarm- stelselaandoe- ningen	diarree, braken, buikpijn, misselijkheid	cheilitis, dyspepsie, obstipatie, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, gezwollen tong, duodenitis, gastro- enteritis, glossitis		
Lever- en galaandoe- ningen	afwijkingen in leverfunctie testen	geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis ¹⁰	leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis		

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschik- bare gegevens niet worden bepaald)
Huid- en onderhuidaan- doeningen	huiduitslag	exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculo- papulaire huiduitslag, pruritus, erytheem	syndroom van Stevens-Johnson, fototoxiciteit, purpura, urticaria, allergische dermatitis, papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, eczeem	toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmiddel- overgevoelig- heid	cutane lupus erythema- todes*, efeliden*, lentigo*
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		rugpijn	artritis		periostitis*
Nier- en urineaan- doeningen		acuut nierfalen, hematurie	tubulaire necrose van de nier, proteïnurie, nefritis		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis- sen	pyrexie	pijn op de borst, aangezichtsoedeem ¹¹ , asthenie, rillingen	reactie op de infuusplaats, griepigheid		
Onderzoeken		verhoogde bloedcreatinine- spiegel	verhoogde bloedureumspiegel, verhoogde bloedcholesterol- spiegel		

*bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen

¹ Inclusief febriële neutropenie en neutropenie.

² Inclusief immuun trombocytopenische purpura.

³ Inclusief nekstijfheid en tetanie.

⁴ Inclusief hypoxisch-ischemische encefalopathie en metabole encefalopathie.

⁵ Inclusief acathisie en parkinsonisme.

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

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

⁸ Zie rubriek 4.4.

⁹ Inclusief dyspneu en inspanningskortademigheid.

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

¹¹ Inclusief periorbitaal oedeem, lipoedeem en mondoedeem.

Omschrijving 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 en 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 mild en gaven slechts zelden aanleiding tot stopzetten van de behandeling en waren niet in verband gebracht met blijvende letsels op lange termijn. Visuele stoornissen kunnen verband houden met hogere plasmaconcentraties en/of doseringen.

Het werkingsmechanisme is onbekend; het aangrijpingspunt ligt zeer waarschijnlijk binnen de retina. In een studie waarin bij gezonde vrijwilligers de impact van voriconazol op de retinale functie werd onderzocht, veroorzaakte voriconazol een daling in de amplitude van de electroretinogram (ERG)-golf. Het ERG meet elektrische stromen in de retina. 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 een behandeling met VFEND hebben zich bij patiënten ernstige huidreacties voorgedaan, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (soms), toxische epidermale necrolyse (zelden) en erythema multiforme (zelden).

Een patiënt die huiduitslag ontwikkelt, dient zorgvuldig gecontroleerd te worden. De behandeling met VFEND 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 bij patiënten die langere tijd worden behandeld met VFEND; het mechanisme is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Leverfunctietesten

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

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

Profylaxe

In een open-label, vergelijkende, multicenter studie waarin voriconazol en itraconazol werden vergeleken als primaire profylaxe bij volwassen en adolescenten allogene HSCT-ontvangers zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI, werd als gevolg van bijwerkingen bij 39,3% van de proefpersonen permanent discontinuëren van voriconazol gerapporteerd, tegen 39,6% van de

proefpersonen in de itraconazol-groep. Bij de behandeling optredende hepatische bijwerkingen resulteerden in het permanent discontinuëren van de onderzoeksmedicatie bij 50 proefpersonen (21,4%) behandeld met voriconazol en bij 18 proefpersonen (7,1%) behandeld met itraconazol.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van voriconazol 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 van een hogere frequentie waargenomen van verhoogde leverenzymen die werden gemeld als bijwerking in klinische studies dan bij volwassenen (verhoogde transaminasewaarden bij 14,2% van de pediatrische patiënten en bij 5,3% van de volwassenen). Post-marketing gegevens wijzen erop dat huidreacties (met name erytheem) mogelijk vaker voorkomen bij pediatriche patiënten dan bij volwassenen. Bij de 22 patiënten jonger dan 2 jaar die voriconazol toegediend kregen in een "compassionate use" programma, zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd (waarbij een verband met voriconazol niet kon worden uitgesloten): fotosensitiviteitsreactie (1), aritmie (1), pancreatitis (1), verhoogde bilirubinespiegel in het bloed (1), verhoogde leverenzymen (1), huiduitslag (1) en papiloedeem (1).

Er zijn postmarketing meldingen van pancreatitis bij pediatriche 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische studies deden zich 3 gevallen van accidentele overdosering voor. Al deze gevallen kwamen voor bij pediatriche 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. Bij een overdosis kan hemodialyse helpen om voriconazol uit het lichaam te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten, ATC-code: J02AC03

Werkingsmechanisme

Voriconazol behoort tot de antimycotica uit de triazolen-groep. Het primaire werkingsmechanisme van voriconazol berust op remming van - door het fungale cytochrom P450 gemedieerde 14 α -lanosterol demethylering, een essentiële stap in de fungale biosynthese van ergosterol. De opstapeling van 14- α -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 cytochrom P450-enzymen van schimmels dan voor verschillende cytochrom P450-enzymssystemen van zoogdieren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Klinische werkzaamheid gedefinieerd als gedeeltelijk 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 beperkt 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*, *Exserholum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. waaronder *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* en *Trichosporon* spp., waaronder *T. beigelii*.

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

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

Breekpunten

Alvorens de 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 inhiberende concentraties (MIC's) van minder dan 1 mg/l voor voriconazol.

De *in vitro* activiteit van voriconazol tegen *Candida*-soorten is nochtans niet uniform. Voor *C. glabrata* zijn met name 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 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.

EUCAST breekpunten

Candida-soorten	MIC breekpunt (mg/l)	
	≤G (Gevoelig)	>R (Resistent)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Onvoldoende bewijs	
<i>Candida krusei</i> ³	Onvoldoende bewijs	
Andere <i>Candida</i> -soorten ⁴	Onvoldoende bewijs	

¹ Stammen met MIC-waarden boven het Gevoelig (G) breekpunt zijn zeldzaam, of nog niet gerapporteerd. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen van deze isolaten moeten herhaald worden en als het resultaat wordt bevestigd, moet het isolaat naar een referentielaboratorium gestuurd worden.

² In klinische studies was de respons op voriconazol bij patiënten met *C. glabrata* infecties 21% lager in vergelijking met *C. albicans*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. *In vitro* data laten een lichte toename van resistentie zien van *C. glabrata* op voriconazol.

³ In klinische studies was de respons op voriconazol bij *C. krusei* infecties vergelijkbaar met *C. albicans*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. Maar omdat er slechts 9 gevallen beschikbaar waren voor de EUCAST analyse, is er momenteel onvoldoende bewijsmateriaal om de klinische breekpunten voor *C. krusei* vast te leggen.

⁴ EUCAST heeft geen niet-soortgebonden breekpunten voor voriconazol vastgesteld.

Klinische ervaring

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

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

Voriconazol vertoont *in vitro* een fungicide werking 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 genezing van alle aan de infectie toe te schrijven symptomen, tekens, 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 vroeger 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 behandelingsschema bestaande uit amfotericine B gevolgd door fluconazol in de primaire behandeling van candidemie werd aangetoond in een open, vergelijkende studie. Driehonderdzeventig niet-neutropenische patiënten (ouder dan 12 jaar) met een gedocumenteerde candidemie werden in de studie geïncludeerd; 248 van deze patiënten werden behandeld met voriconazol. Negen personen in de voriconazolgroep en 5 in de groep behandeld met amfotericine B gevolgd door fluconazol hadden ook een mycologisch aangetoonde infectie van diep weefsel. Patiënten met nierinsufficiëntie werden van deze studie uitgesloten. De mediane behandelduur bedroeg 15 dagen in beide behandelingsarmen. In de primaire analyse werd een succesvolle respons, geëvalueerd door een Data Review Committee (DRC) dat geblindeerd was voor de studiemedicatie, gedefinieerd als het verdwijnen/verbeteren van alle klinische tekens en symptomen van de infectie, met eradicatie van *Candida* uit het bloed en uit de geïnfecteerde diepe weefsels 12 weken na het einde van de behandeling (EOT, end of therapy). Bij de patiënten die 12 weken na EOT niet geëvalueerd werden, werd de behandeling als een mislukking beschouwd. In deze analyse werd een succesvolle respons vastgesteld bij 41% van de patiënten in beide behandelingsarmen.

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

De onderzoeker's evaluatie van een succesvolle afloop op elk van deze tijdstippen wordt in de volgende tabel getoond.

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

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 werden succesvolle resultaten geboekt bij 24 patiënten (15 volledige, 9 gedeeltelijke responsen). Bij fluconazol-resistente non *albicans* species werd een succesvol resultaat gezien in 3 op de 3 *C. krusei* (volledige responsen) en 6 op de 8 *C. glabrata* (5 volledige, 1 gedeeltelijke respons) infecties. De klinische werkzaamheidsgegevens werden ondersteund door beperkte gevoeligheidsgegevens.

Scedosporium- en *Fusarium*-infecties

Voriconazol bleek werkzaam te zijn tegen de volgende zeldzame pathogene fungi:

Scedosporium spp.: behandeling met voriconazol was succesvol bij 16 (6 volledige, 10 gedeeltelijke 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 1 organisme, waaronder *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (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. Vier additionele patiënten met fusariosis hadden een menginfectie; 2 van hen vertoonden een gunstige afloop.

De meeste patiënten die met voriconazol behandeld werden voor de bovenvermelde zeldzame infecties waren intolerant of ongevoelig voor een 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 adolescentie 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	Vershil in verhoudingen en het 95%- betrouwbaarheidsinterval (BI)	p-waarde
Succes bij dag 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Succes bij dag 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Ten minste 100 dagen profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel voltooid	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Overleving tot dag 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tijdens gebruik onderzoeksgeneesmiddel	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primaire eindpunt van de studie

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

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

AML

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

* Primaire eindpunt van de studie

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

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

Myeloablatieve conditioneringsregimes

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

* Primaire eindpunt van de studie

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

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

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

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

Duur van de behandeling

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

Pediatrie patiënten

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

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

Klinische studies die het QTc-interval onderzoeken

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 msec na toediening van respectievelijk 800, 1200 en 1600 mg voriconazol, en 7,0 msec voor 800 mg ketoconazol. In geen enkele groep had iemand een QTc-verlenging \geq 60 msec ten opzichte van de basislijn. Niemand vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van voriconazol is onderzocht bij gezonde proefpersonen, bij bijzondere bevolkingsgroepen 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 neoplasmen van lymfatische of hemopoëtische weefsels), kwamen overeen met die waargenomen bij gezonde personen.

De farmacokinetiek van voriconazol verloopt niet-lineair ten gevolge van de verzadiging van zijn metabolisme. Bij een grotere 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) bereikt een voriconazolblootstelling die gelijk is aan 3 mg/kg IV. Een orale onderhoudsdosis van 300 mg (of 150 mg bij patiënten lichter dan 40 kg) bereikt 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.

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 8 patiënten in een "compassionate use" programma toonde te detecteren voriconazolconcentraties aan bij alle patiënten.

Biotransformatie

In vitro studies toonden aan dat voriconazol wordt gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom P450 iso-enzymen, namelijk CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4.

De farmacokinetiek van voriconazol vertoont een grote interindividuele variabiliteit.

In vivo studies toonden aan dat CYP2C19 in belangrijke mate betrokken is bij het metabolisme van voriconazol. Dit enzym vertoont een genetisch polymorfisme. Men kan bijvoorbeeld verwachten dat 15-20% van de Aziatische bevolking het geneesmiddel traag zal metaboliseren. Bij blanken en zwarten is de prevalentie van trage metaboliseerders 3-5%. Studies die werden uitgevoerd bij blanke en Japanse gezonde proefpersonen toonden aan dat de trage metaboliseerders gemiddeld een 4 keer hogere voriconazolblootstelling (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 metabooliet van voriconazol is het N-oxide dat voor 72% van de radioactief gemerkte metaboolieten in het plasma staat. Deze metabooliet heeft een minimale antifungale werking en draagt niet bij tot de totale werkzaamheid van voriconazol.

Eliminatie

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

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

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

Farmacokinetiek bij speciale groepen patiënten

Geslacht

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

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

Pediatrische patiënten

De aanbevolen doseringen bij kinderen en adolescenten zijn gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse van gegevens afkomstig van 112 immunogecompromitteerde pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar en 26 immunogecompromitteerde adolescente patiënten van 12 tot <17

jaar. Multipole intraveneuze doses van 3, 4, 6, 7 en 8 mg/kg tweemaal daags en multipole 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 4 mg/kg intraveneuze dosis tweemaal daags en 300 mg orale tabletten tweemaal daags werden geëvalueerd in één farmacokinetische studie bij adolescenten. Een grotere interindividuele variabiliteit werd waargenomen bij pediatrie patiënten in vergelijking tot volwassenen.

Een vergelijking van de pediatrie en volwassen populatie farmacokinetische gegevens toonde aan dat de voorspelde totale blootstelling (AUC_{τ}) bij kinderen na toediening van een 9 mg/kg IV oplaaddosis vergelijkbaar was met die bij volwassenen na een 6 mg/kg IV oplaaddosis. De voorspelde totale 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 8 mg/kg intraveneuze dosis zal de voriconazolblootstelling ongeveer 2 keer hoger zijn dan na een 9 mg/kg orale dosis.

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

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

Verminderde nierfunctie

Uit een studie met éénmalige, orale toediening (200 mg) bij patiënten met een normale nierfunctie en met milde (creatinineklaring 41-60 ml/min) tot ernstige (creatinineklaring < 20 ml/min) vermindering van de nierfunctie, bleek dat de farmacokinetische eigenschappen van voriconazol niet significant beïnvloed werden door een vermindering van de nierfunctie. De binding van voriconazol aan plasma-eiwit was vergelijkbaar bij patiënten met een verschillende mate van vermindering van de nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met voriconazol bij herhaalde dosering hebben aangetoond dat de lever het doelorgaan is. Hepatotoxiciteit werd vastgesteld bij 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 draagtijd en de duur van de baring en veroorzaakte het dystocie met daaropvolgende mortaliteit voor de moeder en een verminderde overlevingskans voor de jongen. De effecten op de baring worden waarschijnlijk gemedieerd door soortspecifieke mechanismen, die gepaard gaan met een reductie van de oestradiolspiegels, en ze komen overeen met die van andere antimycotica uit de klasse der azoolderivaten. De toediening van voriconazol induceerde geen stoornis van mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten bij blootstellingen gelijk aan die verkregen bij therapeutische doses bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Pregelatineerd zetmeel
Natriumcroscarmellose
Povidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Lactosemonohydraat
Glyceroltriacetaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE tablettencontainers die 2, 30 of 100 filmomhulde tabletten bevatten.

PVC / Aluminium blisters in kartonnen doosjes van 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 of 100 filmomhulde tabletten.

PVC / Aluminium/PVC/PVDC blisters in kartonnen doosjes van 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd

overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten

EU/1/02/212/001-012

EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg filmomhulde tabletten

EU/1/02/212/013-024

EU/1/02/212/037-045

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2002

Datum van laatste verlenging: 21 februari 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol.

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

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 217,6 mg natrium.

VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Elke zak van polypropyleen van 50 ml bevat natriumchloride 0,9% in water voor injecties.

Hulpstof met bekend effect

Elke zak bevat 177,02 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Poeder voor oplossing voor infusie: wit, gelyofiliseerd poeder.

VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Poeder voor oplossing voor infusie: wit, gelyofiliseerd poeder.

Oplosmiddel voor oplossing voor infusie: heldere oplossing voor verdunning.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Behandeling van invasieve aspergillose.

Behandeling van candidemie bij niet-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.

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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).

De aanbevolen maximale infusiesnelheid voor VFEND bedraagt 3 mg/kg per uur, toe te dienen gedurende 1 tot 3 uur.

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

Behandeling

Volwassenen

Men moet de therapie beginnen met het aangegeven oplaadschema van ofwel intraveneus ofwel oraal toegediend VFEND 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 de eerste 24 uur)	Tweemaal daags 4 mg/kg	Tweemaal daags 200 mg	Tweemaal daags 100 mg

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

Duur van behandeling

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

Dosisaanpassing (Volwassenen)

Indien de patiënt een intraveneuze behandeling met 4 mg/kg tweemaal daags niet kan verdragen, verminder dan de toegediende dosering tot tweemaal daags 3 mg/kg.

Als de patiënt niet adequaat reageert op de behandeling, kan voor orale toediening de onderhoudsdosis verhoogd worden naar 300 mg tweemaal daags. Bij patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg kan de orale dosis verhoogd worden naar 150 mg tweemaal daags.

Als de patiënt de behandeling met deze hogere doseringen niet kunnen tolereren, verlaag dan de orale dosis met stappen van 50 mg tot de onderhoudsdosis van 200 mg tweemaal daags (of 100 mg tweemaal daags voor patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg).

Raadpleeg onderstaande informatie voor profylactisch gebruik

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

Voriconazol dient gedoseerd te worden zoals bij kinderen aangezien de metabolisatie van voriconazol door deze jonge adolescenten meer vergelijkbaar is met die bij kinderen dan met die bij volwassenen. Het aanbevolen doseringsschema is als volgt:

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

NB: gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse bij 112 immunogecompromitteerde pediatrie 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 8 mg/kg intraveneuze dosis een ongeveer 2 keer hogere voriconazolblootstelling bewerkstelligt dan een 9 mg/kg orale dosis.

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

Profylaxe bij volwassenen en kinderen

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

Dosering

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

Duur van profylaxe

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

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

De volgende instructies gelden zowel voor behandeling als profylaxe.

Dosisaanpassing

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

Dosisaanpassing in geval van gelijktijdige toediening

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

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

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min) treedt een accumulatie van de intraveneuze hulpstof, SBECD, op. Het wordt aanbevolen om aan deze patiënten oraal voriconazol toe te dienen, tenzij een beoordeling van het risico t.o.v. het voordeel voor de patiënt het gebruik van intraveneus voriconazol rechtvaardigt. Bij deze patiënten dienen de serumcreatininewaarden nauwkeurig gecontroleerd te worden en, indien deze stijgen, dient overwogen te worden om over te schakelen naar een 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.

De intraveneuze hulpstof, SBECD, wordt gehemodialyseerd met een klaring van 55 ml/min.

Verminderde leverfunctie

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

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

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

Voriconazol is geassocieerd met verhoogde waarden in de leverfunctietesten en met klinische tekens 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 medicamenteuze toxiciteit (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Alvorens VFEND toe te dienen als intraveneuze infusievloeistof, dient het te worden gereconstitueerd en verdund (zie rubriek 6.6). Niet geschikt voor bolusinjectie.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

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

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

Gelijktijdige toediening met sint-janskruid (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

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

Behandelduur

De behandelduur met de intraveneuze formulering dient niet langer dan 6 maanden te zijn (zie rubriek 5.3).

Cardiovasculair

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

- congenitale of verworven QTc-verlenging.
- cardiomyopathie, in het bijzonder bij aanwezigheid van hartfalen.
- sinus-bradycardie.
- bestaande symptomatische aritmieën.

- concomitant 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 die het effect op het QTc-interval onderzocht van enkelvoudige doses voriconazol, tot 4 maal de gebruikelijke dagdosis. Niemand vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec (zie rubriek 5.1).

Infusie-gerelateerde reacties

Infusie-gerelateerde reacties, hoofdzakelijk blozen en misselijkheid, zijn waargenomen tijdens toediening van de intraveneuze formulering van voriconazol. Afhankelijk van de ernst van de symptomen dient overwogen te worden de behandeling te staken (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 leverdisfunctie was meestal reversibel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Controle van de leverfunctie

Patiënten die VFEND 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 VFEND en tenminste 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 verminderd tot maandelijks als er geen veranderingen zijn in de leverfunctietesten.

Als de leverfunctietesten opvallend verhogen, dient VFEND 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 VFEND geassocieerd met fototoxiciteit, inclusief reacties zoals efeliden, lentigo en actinische keratose en pseudoporfyrie. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten, inclusief kinderen, tijdens een behandeling met VFEND 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) gemeld; sommige van deze patiënten hebben eerdere fototoxische reacties gemeld. Als fototoxische reacties optreden, dient multidisciplinair advies te worden ingewonnen en de patiënt doorverwezen te worden naar een dermatoloog. Stopzetting van de behandeling met VFEND en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen dient overwogen te worden. Er dient systematisch en regelmatig dermatologische beoordeling plaats te vinden wanneer de behandeling met VFEND wordt voortgezet om premaligne laesies vroegtijdig te kunnen detecteren en behandelen. De behandeling met VFEND dient te worden gestopt indien premaligne huidlaesies of plaveiselcelcarcinoom worden vastgesteld (zie hieronder het gedeelte onder Langetermijnbehandeling).

- Exfoliatieve huidreacties

Tijdens een behandeling met VFEND hebben zich reacties ontwikkeld zoals het syndroom van Stevens-Johnson. Wanneer zich bij een patiënt huiduitslag voordoet, dient hij zorgvuldig te worden gevolgd en dient de toediening van VFEND te worden stopgezet in geval laesies verergeren.

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 VFEND te beperken (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) is gerapporteerd in relatie tot langetermijnbehandeling met VFEND.

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

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 VFEND 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 VFEND. 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 aangetoond (zie rubrieken 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 pediatrie patiënten van 2 tot <12 jaar met malabsorptie en een voor de leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval is de intraveneuze toediening van voriconazol aanbevolen.

- Ernstige dermatologische bijwerkingen (inclusief SCC)

De frequentie van fototoxische reacties is hoger bij pediatrie patiënten. Omdat een ontwikkeling naar SCC is gerapporteerd, zijn voor deze groep patiënten stringente maatregelen voor bescherming tegen licht gerechtvaardigd. Kinderen met letsel door veroudering door licht, zoals lentigines of efeliden, worden 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 het gebruik van voriconazol gediscussieerd worden en het gebruik van alternatieve antimicrobiële middelen moet overwogen worden.

Fenytoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor)

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

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

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

Rifabutine (een krachtige CYP450-inductor)

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

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) dient vermeden te worden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentratie significant zal stijgen. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om voor deze situatie aanbevelingen voor dosering te geven (zie rubriek 4.5).

Methadon (CYP3A4-substraat)

Een frequente controle op methadongerelateerde bijwerkingen en toxiciteit, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met voriconazol omdat methadonspiegels na gelijktijdige toediening met voriconazol verhoogd waren. Een dosisvermindering 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 in een verhoging van de gemiddelde AUC_{0-∞} van fentanyl resulteerde, kan het nodig zijn de opioïdgerelateerde 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 opioïdgerelateerde 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_τ 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).

Hoeveelheid natrium

Elke injectieflacon met VFEND bevat 217,6 mg natrium. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voriconazol wordt gemetaboliseerd door, en remt de activiteit van, cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9, en CYP3A4. Remmers en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen. Ook is het mogelijk dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen die door deze CYP450 iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

Tenzij anders wordt aangegeven zijn onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij gezonde volwassen mannen 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 toedieningswijzen.

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) 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”). 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_1 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.

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

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Astemizol, cisapride, pimozide, kinidine and terfenadine <i>[CYP3A4-substraten]</i>	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (bijv. fenobarbital, mefobarbital) <i>[krachtige CYP450-inductoren]</i>	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentraties van voriconazol significant laten dalen.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
<p>Efavirenz (een niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer) [CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, gelijktijdige toediening met voriconazol 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Voriconazol C_{max} ↓ 61% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>In vergelijking met efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Het gebruik van standaarddoses voriconazol met efavirenz doses van 400 mg QD of hoger is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p> <p>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).</p>
<p>Ergotalkaloïden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine) [CYP3A4 substraten]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van ergotalkaloïden en ergotisme veroorzaakt.</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Rifabutine [krachtige CYP450-inductor]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 350 mg voriconazol BID)*</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol BID)*</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>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.</p>
<p>Rifampicine (600 mg QD) [krachtige CYP450-inductor]</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Ritonavir (proteaseremmer) [krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en –substraat] Hoge dosis (400 mg BID) Lage dosis (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} en AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 39%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doses ritonavir (400 mg en hoger BID) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). 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.
Sint-janskruid [CYP450-inductor; P-gp-inductor] 300 mg TID (gelijktijdig toegediend met een enkelvoudige dosis 400 mg voriconazol)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Everolimus [CYP3A4-substraat, P-gp-substraat]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van everolimus significant laat stijgen.	Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat voriconazol de concentratie everolimus significant zal verhogen (zie rubriek 4.4).
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.

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
<p>Fenytoïne [CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol BID)*</p>	<p>Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 69%</p> <p>Fenytoïne C_{max} ↑ 67% Fenytoïne AUC_{τ} ↑ 81% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 39%</p>	<p>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.</p> <p>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).</p>
<p>Anticoagulantia</p> <p>Warfarine (30 mg enkelvoudige dosis, gelijktijdig toegediend met 300 mg voriconazol BID) [CYP2C9-substraat]</p> <p>Ander orale cumarinepreparaten (bijv. fenprocoumon en acenocoumarol) [CYP2C9- en CYP3A4- substraten]</p>	<p>Maximale toename in protrombinetijd was ongeveer tweevoudig.</p> <p>Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van cumarinepreparaten laten stijgen die op hun beurt een toename van de protrombinetijd kunnen veroorzaken.</p>	<p>Zorgvuldige controle van de protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietesten wordt aanbevolen en de dosis anticoagulantia dient dienovereenkomstig aangepast te worden.</p>
<p>Benzodiazepinen (bijv. midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4-substraten]</p>	<p>Hoewel niet klinisch onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van benzodiazepinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en een verlenging van het sedatieve effect veroorzaken.</p>	<p>Verlaging van de dosis benzodiazepinen dient overwogen te worden.</p>

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
<p>Immunosuppressiva [CYP3A4-substraten]</p> <p>Sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis)</p> <p>Ciclosporine (bij stabiele niertransplantatiepatiënten die langdurig met ciclosporine worden behandeld)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg enkelvoudige dosis)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-voudig Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-voudig</p> <p>Ciclosporine C_{max} ↑ 13% Ciclosporine AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>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. <u>Wanneer voriconazol wordt gestaakt, dienen de ciclosporinespiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden en de dosis verhoogd te worden indien nodig.</u></p> <p>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. <u>Wanneer het gebruik van voriconazol gestaakt wordt dienen de tacrolimusspiegels nauwgezet te worden gecontroleerd en de dosis zonodig verhoogd.</u></p>
<p>Langwerkende opiaten [CYP3A4-substraten]</p> <p>Oxycodon (10 mg eenmalige dosis)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7-voudig Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-voudig</p>	<p>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.</p>

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Methadon (32-100 mg QD) <i>[CYP3A4 -substraat]</i>	R-methadon (actief) C_{max} ↑ 31% R-methadon (actief) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_{τ} ↑ 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.
Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) <i>[CYP2C9-substraten]</i> Ibuprofen (400 mg enkelvoudige dosis) Diclofenac (50 mg enkelvoudige dosis)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit die gerelateerd zijn aan het gebruik van NSAID's, wordt aanbevolen. Verlaging van de dosering NSAID's kan nodig zijn.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[CYP2C19-remmer; CYP2C19-en CYP3A4-substraat]</i>	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 41% Andere protonpompremmers die een CYP2C19-substraat zijn kunnen ook geremd worden door voriconazol en dit kan leiden tot stijging van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	Aanpassing van de dosering van voriconazol wordt niet aanbevolen. Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al een omeprazoldosis van 40 mg of hoger gebruiken, wordt aanbevolen de omeprazoldosering te halveren.
Orale anticonceptiva* <i>[CYP3A4-substraat; CYP2C19-remmer]</i> Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 46%	Controle op de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het gebruik van orale anticonceptiva, naast controle op de bijwerkingen van voriconazol, wordt aanbevolen.
Kortwerkende opiaten <i>[CYP3A4-substraten]</i> 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 ander 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.
Statinen (bijv. lovastatine) <i>[CYP3A4-substraten]</i>	Hoewel niet klinisch onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van statinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, laat stijgen en kan leiden tot rhabdomyolyse.	Verlaging van de dosis statinen dient overwogen te worden.

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide, glyburide) <i>[CYP2C9-substraten]</i>	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.
Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) <i>[CYP3A4-substraten]</i>	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.
Andere hiv-proteaseremmers (bijv. saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* <i>[CYP3A4-substraten en remmers]</i>	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.
Andere niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTR's) (bijv. delavirdine, nevirapine)* <i>[CYP3A4-substraten, remmers of CYP450-inductoren]</i>	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> onderzoek laat zien dat het metabolisme van voriconazol geremd kan worden door NNRTI's en voriconazol kan het metabolisme van NNRTI's remmen. De bevindingen van het effect van efavirenz op voriconazol suggereren dat het metabolisme van voriconazol 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.
Cimetidine (400 mg BID) <i>[niet-specifieke- CYP450-remmer en verhoogt pH in de maag]</i>	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 23%	Geen aanpassing van dosering nodig
Digoxine (0,25 mg QD) <i>[P-gp-substraat]</i>	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Indinavir (800 mg TID) <i>[CYP3A4-remmer en –substraat]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Macroliden Erytromycine (1 g BID) <i>[CYP3A4-remmer]</i> Azitromycine (500 mg QD)	Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} ↔ Het effect van voriconazol op erytromycine en azitromycine is niet bekend.	Geen aanpassing van dosering nodig
Mycofenolzuur (1 g enkelvoudige dosis) <i>[UDP-glucuronyltransferase-substraat]</i>	Mycofenolzuur C_{max} ↔ Mycofenolzuur AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Prednisolon (60 mg enkelvoudige dosis) <i>[CYP3A4-substraat]</i>	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Geen aanpassing van dosering nodig
Ranitidine (150 mg BID) <i>[verhoogt de pH in de maag]</i>	Voriconazol C_{max} en AUC_{τ} ↔	Geen aanpassing van dosering nodig

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van VFEND bij zwangere vrouwen beschikbaar.

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

VFEND mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Borstvoeding

De uitscheiding van voriconazol in de moedermelk is niet onderzocht. De borstvoeding moet worden stopgezet bij het opstarten van de behandeling met VFEND.

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

VFEND 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 dienen dan ook mogelijk gevaarlijke handelingen te vermijden, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij volwassenen is gebaseerd op een geïntegreerde database met veiligheidsgegevens van meer dan 2.000 personen (inclusief 1.603 volwassen patiënten in therapeutische studies) en nog eens 270 volwassenen in profylaxe studies. Ze vertegenwoordigen een heterogene populatie waaronder patiënten met hematologische maligniteit, 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 weinig ernstig tot matig ernstig. Er werden geen klinisch significante verschillen gezien bij analyse van de veiligheidsgegevens naar leeftijd, ras of geslacht.

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

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 (1.603) en profylaxe (270) studies 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 iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met voriconazol:

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Frequentie niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		sinusitis	pseudomembraneuze colitis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					plaveiselcelcarcinoom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		agranulocytose ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anemie	beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie	diffuse intravasculaire coagulatie	
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	anafylactoïde reactie	
Endocriene aandoeningen			bijnierschorsinsufficiëntie, hypothyreoïdie	hyperthyreoïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	perifeer oedeem	hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie			
Psychische stoornissen		depressie, hallucinatie, angst, insomnia, agitatie, verwardheid			

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	convulsie, syncope, tremor, hypertonie ³ , paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	hersenoedeem, encefalopathie ⁴ , extrapiramidale stoornis ⁵ , perifere neuropathie, ataxie, hypesthesie, dysgeusie	leveragefalopathie, syndroom van Guillain-Barré, nystagmus	
Oogaandoeningen	visuele stoornis ⁶	retinale bloeding	oogzenuwstoornis ⁷ , papiloedeem ⁸ , oculogyre crisis, diplopie, scleritis, blefaritis	optische atrofie, corneatroebeling	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			hypoacusis, vertigo, tinnitus		
Hartaandoeningen		supraventriculaire aritmie, tachycardie, bradycardie	ventrikelfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, ventriculaire tachycardie, verlengde QT op het elektrocardiogram, supraventriculaire tachycardie	torsade de pointes, volledig atrioventriculair blok, bundeltakblok, nodaal ritme	
Bloedvataandoeningen		hypotensie, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	ademnood ⁹	'acute respiratory distress'-syndroom, longoedeem			
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree, braken, buikpijn, misselijkheid	cheilitis, dyspepsie, obstipatie, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, gezwollen tong, duodenitis, gastroenteritis, glossitis		
Lever- en galaandoeningen	afwijkingen in leverfunctie testen	geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis ¹⁰	leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis		

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
Huid- en onderhuidaan- doeningen	huiduitslag	exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculo- papulaire huiduitslag, pruritus, erytheem	syndroom van Stevens-Johnson, fototoxiciteit, purpura, urticaria, allergische dermatitis, papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, eczeem	toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmiddel- overgevoelig- heid	cutane lupus erythema- todes*, efeliden*, lentigo*
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		rugpijn	artritis		periostitis*
Nier- en urineaan- doeningen		acuut nierfalen, hematurie	tubulaire necrose van de nier, proteïnurie, nefritis		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis- sen	pyrexie	pijn op de borst, aangezichtsoedeem ¹¹ , asthenie, rillingen	reactie op de infuusplaats, griepigheid		
Onderzoeken		verhoogde bloedcreatinine- spiegel	verhoogde bloedureumspiegel, verhoogde bloedcholesterol- spiegel		

*bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen

¹ Inclusief febriële neutropenie en neutropenie.

² Inclusief immuun trombocytopenische purpura.

³ Inclusief nekstijfheid en tetanie.

⁴ Inclusief hypoxisch-ischemische encefalopathie en metabole encefalopathie.

⁵ Inclusief acathisie en parkinsonisme.

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

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

⁸ Zie rubriek 4.4.

⁹ Inclusief dyspneu en inspanningskortademigheid.

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

¹¹ Inclusief periorbitaal oedeem, lipoedeem en mondoedeem.

Omschrijving 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 en 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 mild en gaven slechts zelden aanleiding tot stopzetten van de behandeling en waren niet in verband gebracht met blijvende letsels op lange termijn. Visuele stoornissen kunnen verband houden met hogere plasmaconcentraties en/of doseringen.

Het werkingsmechanisme is onbekend; het aangrijpingspunt ligt zeer waarschijnlijk binnen de retina. In een studie waarin bij gezonde vrijwilligers de impact van voriconazol op de retinale functie werd onderzocht, veroorzaakte voriconazol een daling in de amplitude van de electroretinogram (ERG)-golf. Het ERG meet elektrische stromen in de retina. 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 een behandeling met VFEND hebben zich bij patiënten ernstige huidreacties voorgedaan, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (soms), toxische epidermale necrolyse (zelden) en erythema multiforme (zelden).

Een patiënt die huiduitslag ontwikkelt, dient zorgvuldig gecontroleerd te worden. De behandeling met VFEND 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 bij patiënten die langere tijd worden behandeld met VFEND; het mechanisme is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Leverfunctietesten

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

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

Infusie-gerelateerde reacties

Tijdens infusie van de intraveneuze formulering van voriconazol bij gezonde personen, zijn anafylactoid-achtige reacties, waaronder blozen, koorts, zweten, tachycardie, beklemd gevoel op de borst, dyspnoe, flauwte, misselijkheid, jeuk en huiduitslag voorgekomen. De symptomen verschenen onmiddellijk na het starten 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 adolescenten allogene HSCT-ontvangers zonder eerdere bewezen of waarschijnlijke IFI, werd als gevolg van bijwerkingen bij 39,3% van de proefpersonen permanent discontinueren van voriconazol gerapporteerd, tegen 39,6% van de proefpersonen in de itraconazol-groep. Bij de behandeling optredende hepatische bijwerkingen resulteerden in het permanent discontinueren van de onderzoeksmedicatie bij 50 proefpersonen (21,4%) behandeld met voriconazol en bij 18 proefpersonen (7,1%) behandeld met itraconazol.

Pediatrie patiënten

De veiligheid van voriconazol werd onderzocht bij 288 pediatrie 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 pediatrie patiënten van 2 tot < 12 jaar in "compassionate use"-programma's. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van voriconazol bij de pediatrie populatie vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Bij pediatrie patiënten werd echter een trend van een hogere frequentie waargenomen van verhoogde leverenzymen die werden gemeld als bijwerking in klinische studies dan bij volwassenen (verhoogde transaminasewaarden bij 14,2% van de pediatrie patiënten en bij 5,3% van de volwassenen). Post-marketing gegevens wijzen erop dat huidreacties (met name erytheem) mogelijk vaker voorkomen bij pediatrie patiënten dan bij volwassenen. Bij de 22 patiënten jonger dan 2 jaar die voriconazol toegediend kregen in een "compassionate use" programma, zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd (waarbij een verband met voriconazol niet kon worden uitgesloten): fotosensitiviteitsreactie (1), aritmie (1), pancreatitis (1), verhoogde bilirubinespiegel in het bloed (1), verhoogde leverenzymen (1), huiduitslag (1) en papiloedeem (1).

Er zijn postmarketing meldingen van pancreatitis bij pediatrie patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische studies deden zich 3 gevallen van accidentele overdosering voor. Al deze gevallen kwamen voor bij pediatrie 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. De intraveneuze hulpstof, SBECD, wordt gehemodialyseerd met een klaring van 55 ml/min. Bij een overdosis kan hemodialyse helpen om voriconazol en SBECD uit het lichaam te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Voriconazol behoort tot de antimycotica uit de triazolen-groep. Het primaire werkingsmechanisme van

voriconazol berust op remming van - door het fungale cytochroom P450 gemedieerde - 14 α -lanosterol demethylering, een essentiële stap in de fungale biosynthese van ergosterol. De opstapeling van 14- α -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-enzymssystemen van zoogdieren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

Andere behandelde schimmelinfecties (vaak met ofwel gedeeltelijke of volledige respons, zie verder onder 'Klinische ervaring') 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. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* en *Trichosporon* spp., waaronder *T. beigelii*.

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

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

Breekpunten

Alvorens de 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 inhiberende concentraties (MIC's) van minder dan 1 mg/l voor voriconazol.

De *in vitro* activiteit van voriconazol tegen *Candida*-soorten is nochtans niet uniform. Voor *C. glabrata* zijn met name 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 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.

EUCAST breekpunten

<u>Candida-soorten</u>	MIC breekpunt (mg/l)	
	<u>≤G (Gevoelig)</u>	<u>>R (Resistent)</u>
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Onvoldoende bewijs	
<i>Candida krusei</i> ³	Onvoldoende bewijs	
<i>Andere Candida-soorten</i> ⁴	Onvoldoende bewijs	

¹ Stammen met MIC-waarden boven het Gevoelig (G) breekpunt zijn zeldzaam, of nog niet gerapporteerd. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen van deze isolaten moeten herhaald worden en als het resultaat wordt bevestigd, moet het isolaat naar een referentielaboratorium gestuurd worden.

² In klinische studies was de respons op voriconazol bij patiënten met *C. glabrata* infecties 21% lager in vergelijking met *C. albicans*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. *In vitro* data laten een lichte toename van resistentie zien van *C. glabrata* op voriconazol.

³ In klinische studies was de respons op voriconazol bij *C. krusei* infecties vergelijkbaar met *C. albicans*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. Maar omdat er slechts 9 gevallen beschikbaar waren voor de EUCAST analyse, is er momenteel onvoldoende bewijsmateriaal om de klinische breekpunten voor *C. krusei* vast te leggen.

⁴ EUCAST heeft geen niet-soortgebonden breekpunten voor voriconazol vastgesteld.

Klinische ervaring

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

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

Voriconazol vertoont *in vitro* een fungicide werking 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 genezing van alle aan de infectie toe te schrijven symptomen, tekens, 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 vroeger 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 in de primaire behandeling van candidemie werd aangetoond in een open, vergelijkende studie. Driehonderdzeventig niet-neutropenische patiënten (ouder dan 12 jaar) met een gedocumenteerde candidemie werden in de studie geïnculdeerd; 248 van deze patiënten werden behandeld met voriconazol. Negen personen in de voriconazolgroep en 5 in de groep behandeld met amfotericine B gevolgd door fluconazol hadden ook een mycologisch aangetoonde infectie van diep weefsel. Patiënten met nierinsufficiëntie werden van deze studie uitgesloten. De mediane behandelduur bedroeg 15 dagen in beide behandelingsarmen. In de primaire analyse werd een succesvolle respons, geëvalueerd door een Data Review Committee (DRC) dat geblindeerd was voor de studiemedicatie, gedefinieerd als het verdwijnen/verbeteren van alle klinische tekens en symptomen van de infectie, met eradicatie van *Candida* uit het bloed en uit de geïnfecteerde diepe weefsels 12 weken na het einde van de behandeling (EOT, end of therapy). Bij de patiënten die 12 weken na EOT niet geëvalueerd werden, werd de behandeling als een mislukking beschouwd. In deze analyse werd een succesvolle respons vastgesteld bij 41% van de patiënten in beide behandelingsarmen.

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

De onderzoeker's evaluatie van een succesvolle afloop op elk van deze tijdstippen wordt in de volgende tabel getoond.

<i>Tijdstip</i>	<i>Voriconazol</i> (N=248)	<i>Amfotericine B</i> → <i>fluconazol</i> (N=122)
<i>EOT</i>	178 (72%)	88 (72%)
<i>2 weken na EOT</i>	125 (50%)	62 (51%)
<i>6 weken na EOT</i>	104 (42%)	55 (45%)
<i>12 weken na EOT</i>	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 werden succesvolle resultaten geboekt bij 24 patiënten (15 volledige, 9 gedeeltelijke responsen). Bij fluconazol-resistente non *albicans* species werd een succesvol resultaat gezien in 3 op de 3 *C.krusei* (volledige responsen)

en 6 op de 8 *C. glabrata* (5 volledige, 1 gedeeltelijke respons) infecties. De klinische werkzaamheidsgegevens werden ondersteund door beperkte gevoeligheidsgegevens.

Scedosporium- en Fusarium-infecties

Voriconazol bleek werkzaam te zijn tegen de volgende zeldzame pathogene fungi:

Scedosporium spp.: behandeling met voriconazol was succesvol bij 16 (6 volledige, 10 gedeeltelijke 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 1 organisme, waaronder *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (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. Vier additionele patiënten met fusariosis hadden een menginfectie; 2 van hen vertoonden een gunstige afloop.

De meeste patiënten die met voriconazol behandeld werden voor de bovenvermelde zeldzame infecties waren intolerant of ongevoelig voor een 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	Vershil in verhoudingen en het 95%- betrouwbaarheidsinterval (BI)	p-waarde
Succes bij dag 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Succes bij dag 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Ten minste 100 dagen profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel voltooid	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Overleving tot dag 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tijdens gebruik onderzoeksgeneesmiddel	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primaire eindpunt van de studie

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

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

AML

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

* Primaire eindpunt van de studie

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

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

Myeloablatieve conditioneringsregimes

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

* Primaire eindpunt van de studie

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

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

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 bij dag 180 was 80,0% (32/40) en na 1 jaar 70,0% (28/40).

Duur van de behandeling

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

Pediatrie patiënten

53 pediatrie patiënten met een leeftijd van 2 tot <18 jaar werden behandeld met voriconazol in twee prospectieve, open-label, niet-vergelijkende, multicenter klinische onderzoeken. Bij het ene onderzoek werden 31 patiënten geïncludeerd met mogelijke, aantoonbare of waarschijnlijke invasieve aspergillose (IA), van wie 14 patiënten aantoonbare of waarschijnlijke IA hadden en werden geïncludeerd in de MITT-werkzaamheidsanalyses. Bij het tweede onderzoek werden 22 patiënten

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

Klinische studies die het QTc-interval onderzoeken

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 msec na toediening van respectievelijk 800, 1200 en 1600 mg voriconazol, en 7,0 msec voor 800 mg ketoconazol. In geen enkele groep had iemand een QTc-verlenging \geq 60 msec ten opzichte van de basislijn. Niemand vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van voriconazol is onderzocht bij gezonde proefpersonen, bij bijzondere bevolkingsgroepen 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 neoplasmen van lymfatische of hemopoëtische weefsels) kwamen overeen met die waargenomen bij gezonde proefpersonen.

De farmacokinetiek van voriconazol verloopt niet-lineair ten gevolge van de verzadiging van zijn metabolisme. Bij een grotere 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) bereikt een voriconazolblootstelling die gelijk is aan 3 mg/kg IV. Een orale onderhoudsdosis van 300 mg (of 150 mg bij patiënten lichter dan 40 kg) bereikt 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.

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 8 patiënten in een “compassionate use” programma toonde te detecteren voriconazolconcentraties aan bij alle patiënten.

Biotransformatie

In vitro studies toonden aan dat voriconazol wordt gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom P450 iso-enzymen, namelijk CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4.

De farmacokinetiek van voriconazol vertoont een grote interindividuele variabiliteit.

In vivo studies toonden aan dat CYP2C19 in belangrijke mate betrokken is bij het metabolisme van voriconazol. Dit enzym vertoont een genetisch polymorfisme. Men kan bijvoorbeeld verwachten dat 15-20% van de Aziatische bevolking het geneesmiddel traag zal metaboliseren. Bij blanken en zwarten is de prevalentie van trage metaboliseerders 3-5%. Studies die werden uitgevoerd bij blanke en Japanse gezonde proefpersonen toonden aan dat de trage metaboliseerders gemiddeld een 4 keer hogere voriconazolblootstelling (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 voor 72% van de radioactief gemerkte metabolieten in het plasma staat. Deze metaboliet heeft een minimale antifungale werking en draagt niet bij tot de totale werkzaamheid van voriconazol.

Eliminatie

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

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

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

Farmacokinetiek bij speciale groepen patiënten

Geslacht

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

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

Pediatrische patiënten

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

Een vergelijking van de pediatrische en volwassen populatie farmacokinetische gegevens toonde aan dat de voorspelde totale blootstelling (AUC_T) bij kinderen na toediening van een 9 mg/kg IV oplaaddosis vergelijkbaar was met die bij volwassenen na een 6 mg/kg IV oplaaddosis. De voorspelde totale 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 8 mg/kg intraveneuze dosis zal de voriconazolblootstelling ongeveer 2 keer hoger zijn dan na een 9 mg/kg orale dosis.

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

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met voriconazol bij herhaalde dosering hebben aangetoond dat de lever het doelorgaan is. Hepatotoxiciteit werd vastgesteld bij 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 draagtijd en de duur van de baring en veroorzaakte het dystocie met daaropvolgende mortaliteit voor de moeder en een verminderde overlevingskans voor de jongen. De effecten op de baring worden waarschijnlijk gemedieerd door soortspecifieke mechanismen, die gepaard gaan met een reductie van de oestradiolspiegels, en ze komen overeen met die van andere antimycotica uit de klasse der azoolderivaten. De toediening van voriconazol induceerde geen stoornis van mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten bij blootstellingen gelijk aan die verkregen bij therapeutische doses bij mensen.

Preklinische gegevens over het intraveneuze hulpmiddel, SBECD toonden aan dat de belangrijkste effecten in de toxiciteitstudies bij herhaalde doseringen vacuolisatie van het epitheel van de urinewegen en activering van macrofagen in de lever en de longen waren. Omdat het GPMT (guinea pig maximisation test) resultaat positief was, dienen voorschrijvers zich bewust te zijn van de overgevoeligheidspotentie van de intraveneuze formulering. Standaard genotoxische en reproductie studies met de hulpstof SBECD toonden geen speciaal risico voor mensen aan. Carcinogeniteitstudies zijn niet uitgevoerd met SBECD. Het is gebleken dat een onzuiverheid, aanwezig in SBECD, een alkylenderend mutageen agens is met een bewijsbare carcinogeniteit bij knaagdieren. Deze onzuiverheid dient beschouwd te worden als een substantie met een carcinogene potentie bij mensen. In het licht van deze gegevens dient de behandelduur met de intraveneuze formulering niet langer te zijn dan 6 maanden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder voor oplossing voor infusie:

Natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine (SBECD)

Oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

Natriumchloride 0,9% in water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

VFEND mag niet samen met andere intraveneuze producten in dezelfde lijn of canule geïnfundeerd worden. De zak moet worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de infusie voltooid is. Na beëindiging van de VFEND infusie kan de lijn gebruikt worden voor infusie van andere intraveneuze producten.

Bloedproducten en kortdurende infusie van geconcentreerde elektrolytoplossingen:

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie dienen vóór het instellen van de voriconazolbehandeling te worden gecorrigeerd (zie rubriek 4.2 en 4.4).

VFEND mag met geen enkel bloedproduct of kortdurende infusie van geconcentreerde elektrolytoplossingen gelijktijdig toegediend worden, zelfs niet als de twee infusies via separate lijnen lopen.

Totale parenterale voeding: Totale parenterale voeding (TPV) hoeft *niet* onderbroken te worden indien voorgeschreven samen met VFEND gebruik, maar moet via een separate lijn worden geïnfundeerd.

Indien de infusie via een multi-lumen katheter gegeven wordt, moet TPV geïnfundeerd worden via een andere toegangspoort dan voor VFEND wordt gebruikt. VFEND mag niet verdund worden met 4,2% natriumbicarbonaat infusievloeistof.

De verenigbaarheid met andere concentraties is niet bekend.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie en VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

3 jaar.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product, eenmaal gereconstitueerd, onmiddellijk gebruikt te worden. Wanneer het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik. De bewaartijd mag niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C (in de koelkast), tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

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

Oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

VFEND oplosmiddel voor oplossing voor infusie zit in een steriele infusiezak van polypropyleen voor eenmalig gebruik. Uit microbiologisch oogpunt dient het product dan ook onmiddellijk gebruikt te worden zodra het oplosmiddel uit de zak is verwijderd voor de reconstitutie van het VFEND-poeder voor oplossing voor infusie en vervolgens is teruggebracht in de zak. Wanneer het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden vóór het gebruik. De bewaartijd mag normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8 °C, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie:

Injectieflacon van 30 ml van helder type I-glas met rubber stop en aluminium dop met plastic afdichting.

VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

VFEND poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie is verkrijgbaar in een doos met daarin:

1 injectieflacon voor eenmalig gebruik van 30 ml van helder type I-glas met rubber stop en aluminium dop met plastic verzegeling en VFEND 200 mg poeder voor oplossing.

1 steriele polypropyleen zak voor eenmalig gebruik in buitenverpakking van folie met daarin VFEND oplosmiddel voor oplossing voor infusie in één compartiment (50 ml).

1 steriele injectieflaconadapter voor eenmalig gebruik.

1 steriele spuit voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie:

Het poeder wordt gereconstitueerd met 19 ml water voor injecties, of met 19 ml, 9 mg/ml (0,9%), natriumchloride voor infusie zodat een extraheerbaar volume van 20 ml helder concentraat met 10 mg/ml voriconazol wordt verkregen. Gooi de VFEND injectieflacon weg als het vacuüm het verdunningsmiddel niet in de injectieflacon trekt. Het wordt aanbevolen een standaard (niet-automatische) spuit van 20 ml te gebruiken om er zeker van te zijn dat de exacte hoeveelheid (19,0 ml) water voor injecties of (9 mg/ml [0,9%]) natriumchloride voor infusie wordt gebruikt. Dit geneesmiddel is alleen bedoeld voor éénmalig gebruik en iedere ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd. Alleen heldere oplossingen zonder poederdeeltjes mogen gebruikt worden.

Alvorens het product toe te dienen, wordt het vereiste volume gereconstitueerd concentraat toegevoegd aan een aanbevolen en verenigbare infuusoplossing (zie de tabel hieronder voor details) om een uiteindelijke voriconazoloplossing van 0,5-5 mg/ml te verkrijgen.

De gereconstitueerde oplossing kan verdund worden met:

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

De verenigbaarheid van voriconazol met andere verdunningsvloeistoffen dan de hierboven of in rubriek 6.2 opgesomde verdunningsmiddelen is onbekend.

VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie:

Gebruik bij de bereiding van de infusie uitsluitend producten die in de doos worden geleverd met VFEND poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Instructies voor reconstitutie en gebruik:

- Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik en eventueel ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.
- Om de VFEND injectieflacon voor reconstitutie te bereiden, de plastic dop van de injectieflacon verwijderen en de bovenkant afvegen met een antiseptisch doekje. Zet de injectieflaconadapter op de injectieflacon en druk stevig aan totdat de injectieflacon vastklikt. De naald in de injectieflaconadapter zal door de verzegeling van de injectieflacon dringen.
- Verwijder de zak met VFEND oplosmiddel voor oplossing voor infusie uit de buitenverpakking van folie (gebruik geen schaar of ander scherp instrument). Breek de blauwe opening van de infuuszak af.
- Het VFEND poeder wordt gereconstitueerd door gebruik van de speciaal gemarkeerde spuit die is meegeleverd om 19 ml VFEND oplosmiddel voor oplossing voor infusie (0,9% natriumchloride) uit de blauwe opening van de infuuszak te verwijderen.
- Het VFEND oplosmiddel voor oplossing voor infusie wordt vervolgens aan de injectieflacon toegevoegd door de spuit los te draaien van de zak, de spuit op de injectieflaconadapter te bevestigen en vervolgens de spuit in de injectieflacon te legen.
- Dit geeft een extraheerbaar volume van 20 ml helder concentraat met 10 mg/ml voriconazol. De op elkaar bevestigde spuit en injectieflacon worden dan voorzichtig rondgedraaid om er zeker van te zijn dat het VFEND poeder volledig is opgelost en er geen deeltjes zichtbaar zijn (niet schudden).
- Voor verdunning, de geassembleerde injectieflacon, injectieflaconadapter en spuit voorzichtig omkeren en het vereiste volume gereconstitueerd concentraat in de spuit opzuigen (zie tabel

hieronder). Alleen heldere oplossingen zonder vaste deeltjes mogen gebruikt worden. Niet aan de patiënt toedienen als bolusinjectie.

- Zodra de spuit weer op de blauwe opening van de infuuszak is bevestigd, wordt de inhoud vanuit de spuit in de infuuszak geleegd om zo een uiteindelijke voriconazoloplossing van 0,5-5 mg/ml te verkrijgen.
- Vervolgens kan de spuit worden verwijderd en de inhoud van de zak voorzichtig worden gemengd door de zak diverse keren om te keren. De zak dient zorgvuldig te worden geïnspecteerd om er zeker van te zijn dat er geen vaste deeltjes aanwezig zijn. Vervolgens kunnen de spuit, injectieflacon en de injectieflaconadapter worden afgevoerd.

Als voor het vereiste volume VFEND-concentraat zoals in onderstaande tabel is beschreven het gebruik van meerdere injectieflacons nodig is teneinde de geschikte dosis te verschaffen voor een bepaald lichaamsgewicht, dienen er meerdere infusiesets te worden gebruikt. Voor elke set dienen de instructies te worden gevolgd voor reconstitutie, verdunning en toediening. Elke set is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Als er meerdere injectieflacons nodig zijn, dient elke afzonderlijke injectieflacon te worden toegediend met gebruik van een aparte zak steriele natriumchloride.

Voor de toediening dient de afdraaibare poort onder aan de infuuszak te worden geopend en dient de infuuslijn te worden aangesloten en geprimed. De inhoud van de infuuszak is nu gereed voor infusie in de patiënt.

De infuuszak moet worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de volledige inhoud van de zak is geïnfundeerd, vooral als dezelfde infuuslijn moet worden gebruikt voor aansluitende infusie van andere geneesmiddelen. In de infuuszak mogen geen andere toevoegingen worden ingebracht.

Vereiste volumes van het VFEND concentraat à 10 mg/ml

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

Nadere informatie voor medisch of zorgverlenend personeel is te vinden aan het einde van de bijsluiter.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie
EU/1/02/212/025

VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
EU/1/02/212/027

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2002
Datum van laatste verlenging: 21 februari 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 40 mg/ml poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml orale suspensie bevat 40 mg voriconazol na reconstitutie met water.
Elke fles bevat 3 g voriconazol.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml suspensie bevat 0,54 g sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Behandeling van invasieve aspergillose.

Behandeling van candidemie bij niet-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.

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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).

VFEND is eveneens beschikbaar als 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten, als 200 mg poeder voor oplossing voor infusie en als 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Behandeling

Volwassenen

Men moet de therapie beginnen met het aangegeven oplaadschema van ofwel intraveneus ofwel oraal

toegediend VFEND 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	Orale suspensie	
		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 (10 ml) om de 12 uur	200 mg (5 ml) om de 12 uur
Onderhoudsdosering (na de eerste 24 uur)	Tweemaal daags 4 mg/kg	Tweemaal daags 200 mg (5 ml)	Tweemaal daags 100 mg (2,5 ml)

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

Dosisaanpassing (Volwassenen)

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

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

Raadpleeg onderstaande informatie voor profylactisch gebruik

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

Voriconazol dient gedoseerd te worden zoals bij kinderen aangezien de metabolisatie van voriconazol door deze jonge adolescenten meer vergelijkbaar is met die bij kinderen dan met die bij volwassenen. Het aanbevolen doseringsschema is als volgt:

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

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

Het wordt aanbevolen om de therapie te starten met het intraveneuze schema, en het orale schema alleen in overweging te nemen nadat er significante klinische verbetering opgetreden is. Het dient

vermeld te worden dat een 8 mg/kg intraveneuze dosis een ongeveer 2 keer hogere voriconazolblootstelling bewerkstelligt dan een 9 mg/kg orale dosis.

Deze aanbevelingen voor orale dosering bij kinderen zijn gebaseerd op studies waarin voriconazol in de vorm van poeder voor orale suspensie werd toegediend. Bio-equivalentie tussen het poeder voor orale suspensie en de tabletten is niet onderzocht bij een pediatrie populatie. Wegens de vermoedelijk beperkte gastrointestinale transittijd bij pediatrie patiënten, kan de absorptie van de tabletten anders zijn bij pediatrie patiënten dan bij volwassen patiënten. Daarom wordt aanbevolen bij kinderen van 2 tot <12 jaar de orale suspensie te gebruiken.

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 (of in stappen van 50 mg indien initieel de maximale orale dosis van 350 mg werd gebruikt). Als de patiënt de behandeling niet kan verdragen, dient de dosis in stappen van 1 mg/kg verlaagd te worden (of in stappen van 50 mg indien initieel de maximale orale dosis van 350 mg werd gebruikt).

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

Profylaxe bij volwassenen en kinderen

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

Dosering

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

Duur van profylaxe

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

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

De volgende instructies gelden zowel voor behandeling als profylaxe.

Dosisaanpassing

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

Dosisaanpassing in geval van gelijktijdige toediening

Fenytïne kan gelijktijdig toegediend worden met voriconazol indien de onderhoudsdosering van voriconazol wordt verhoogd van 200 mg naar 400 mg oraal, tweemaal daags (van 100 mg naar 200 mg oraal, tweemaal daags bij patiënten lichter dan 40 kg), zie rubrieken 4.4 en 4.5.

De combinatie van voriconazol met rifabutine moet indien mogelijk worden vermeden. Indien de combinatie strikt noodzakelijk is, kan de onderhoudsdosering van voriconazol worden verhoogd van 200 mg naar 350 mg oraal, tweemaal daags (van 100 mg naar 200 mg oraal, tweemaal daags bij patiënten lichter dan 40 kg), zie rubrieken 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 rubrieken 4.4 en 4.5).

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetische eigenschappen van oraal toegediend voriconazol worden niet beïnvloed door een vermindering van de nierfunctie. Het is daarom niet nodig de dosis aan te passen bij orale toediening bij patiënten met een lichte tot ernstige verminderde nierfunctie (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.

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 innemen (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 VFEND bij patiënten met afwijkende leverfunctietesten (aspartaattransaminase [ASAT], alaninetransaminase [ALAT], alkalinefosfatase [AF] of totaal bilirubine > 5 keer de bovengrens van normaal).

Voriconazol is geassocieerd met verhoogde waarden in de leverfunctietesten en met klinische tekens 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 medicamenteuze toxiciteit (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

VFEND orale suspensie dient minstens één uur voor de maaltijd of twee uur na de maaltijd ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

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

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

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

Gelijktijdige toediening met sint-janskruid (zie rubriek 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

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

Cardiovasculair:

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

- congenitale of verworven QTc-verlenging.
- cardiomyopathie, in het bijzonder bij aanwezigheid van hartfalen.
- sinus-bradycardie.
- bestaande symptomatische aritmieën.
- concomitant 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 die het effect op het QTc-interval onderzocht van enkelvoudige doses voriconazol, tot 4 maal de gebruikelijke dagdosis. Niemand vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec (zie rubriek 5.1).

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 leverdisfunctie was meestal reversibel na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Controle van de leverfunctie

Patiënten die VFEND 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 VFEND en tenminste 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 verminderd tot maandelijks als er geen veranderingen zijn in de leverfunctietesten.

Als de leverfunctietesten opvallend verhogen, dient VFEND 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 VFEND geassocieerd met fototoxiciteit, inclusief reacties zoals efeliden, lentigo en actinische keratose en pseudoporfyrie. Het wordt aanbevolen dat alle patiënten, inclusief kinderen, tijdens een behandeling met VFEND 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) gemeld; sommige van deze patiënten hebben eerdere fototoxische reacties gemeld. Als fototoxische reacties optreden, dient multidisciplinair advies te worden ingewonnen en de patiënt doorverwezen te worden naar een dermatoloog. Stopzetting van de behandeling met VFEND en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen dient overwogen te worden. Er dient systematisch en regelmatig dermatologische beoordeling plaats te vinden wanneer de behandeling met VFEND wordt voortgezet om premaligne laesies vroegtijdig te kunnen detecteren en behandelen. De behandeling met VFEND dient te worden gestopt indien premaligne huidlaesies of plaveiselcelcarcinoom worden vastgesteld (zie hieronder het gedeelte onder Langetermijnbehandeling).
- Exfoliatieve huidreacties
Tijdens een behandeling met VFEND hebben zich reacties ontwikkeld zoals het syndroom van Stevens-Johnson. Wanneer zich bij een patiënt huiduitslag voordoet, dient hij zorgvuldig te worden gevolgd en dient de toediening van VFEND te worden stopgezet in geval laesies verergeren.

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 VFEND te beperken (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) is gerapporteerd in relatie tot langetermijnbehandeling met VFEND.

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

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 VFEND 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 VFEND. Controle van serumamylase of -lipase kan worden overwogen bij dit klinisch beeld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij pediatrische patiënten onder de leeftijd van twee jaar zijn niet aangetoond (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrische patiënten van twee jaar of ouder. Er werd een hogere frequentie van verhoogde leverenzymen waargenomen bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8). De leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen te worden gecontroleerd. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar met malabsorptie en een voor de leeftijd zeer laag lichaamsgewicht. In dat geval is 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. 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 het gebruik van voriconazol gediscussieerd worden en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen moet overwogen worden.

Fenytoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor)

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

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

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

Rifabutine (een krachtige CYP450-inductor)

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

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol en een lage dosis ritonavir (100 mg tweemaal daags) dient vermeden te worden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentratie significant zal stijgen. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om voor deze situatie aanbevelingen voor dosering te geven (zie rubriek 4.5).

Methadon (CYP3A4-substraat)

Een frequente controle op methadongerelateerde bijwerkingen en toxiciteit, waaronder QTc-verlenging, wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met voriconazol omdat methadonspiegels na gelijktijdige toediening met voriconazol verhoogd waren. Een dosisvermindering 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 in een verhoging van de gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ van fentanyl resulteerde, kan het nodig zijn de opioïdgerelateerde 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 opioïdgerelateerde 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_{τ} 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).

VFEND orale suspensie bevat sacharose en mag niet gebruikt worden bij patiënten met zeldzame, erfelijke problemen van fructose-intolerantie, sucrase-isomaltase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voriconazol wordt gemetaboliseerd door, en remt de activiteit van, cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9, en CYP3A4. Remmers en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk verhogen of verlagen. Ook is het mogelijk dat voriconazol de plasmaconcentraties verhoogt van stoffen die door deze CYP450 iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

Tenzij anders wordt aangegeven zijn onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij gezonde volwassen mannen 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 toedieningswijzen.

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) 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”). 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_1 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.

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

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Astemizol, cisapride, pimozide, kinidine and terfenadine <i>[CYP3A4-substraten]</i>	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (bijv. fenobarbital, mefobarbital) <i>[krachtige CYP450-inductoren]</i>	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentraties van voriconazol significant laten dalen.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Efavirenz (een niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer) <i>[CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</i> Efavirenz 400 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, gelijktijdige toediening met voriconazol 400 mg BID*	Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 44% Voriconazol C_{max} \downarrow 61% Voriconazol AUC_{τ} \downarrow 77% In vergelijking met efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} \leftrightarrow Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 17% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} \uparrow 23% Voriconazol AUC_{τ} \downarrow 7%	Het gebruik van standaarddoses voriconazol met efavirenz doses van 400 mg QD of hoger is gecontra-indiceerd (zie 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).

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Ergotalkaloïden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine) [CYP3A4 substraten]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van ergotalkaloïden en ergotisme veroorzaakt.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Rifabutine <i>[krachtige CYP450-inductor]</i> 300 mg QD 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 350 mg voriconazol BID)* 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol 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)
Ritonavir (proteaseremmer) <i>[krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]</i> Hoge dosis (400 mg BID) Lage dosis (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} en AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 39%	Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doses ritonavir (400 mg en hoger BID) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). 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.
Sint-janskruid <i>[CYP450-inductor; P-gp-inductor]</i> 300 mg TID (gelijktijdig toegediend met een enkelvoudige dosis 400 mg voriconazol)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Everolimus <i>[CYP3A4-substraat, P-gp-substraat]</i>	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van everolimus significant laat stijgen.	Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat voriconazol de concentratie everolimus significant zal verhogen (zie rubriek 4.4).
Fluconazol (200 mg QD) <i>[CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer]</i>	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.
Fenytoïne <i>[CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor]</i> 300 mg QD 300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol 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).
Anticoagulantia Warfarine (30 mg enkelvoudige dosis, gelijktijdig toegediend met 300 mg voriconazol BID) <i>[CYP2C9-substraat]</i> Ander orale cumarinepreparaten (bijv. fenprocoumon en acenocoumarol) <i>[CYP2C9- en CYP3A4-substraten]</i>	Maximale toename in protrombinetijd was ongeveer tweevoudig. Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van cumarinepreparaten laten stijgen die op hun beurt een toename van de protrombinetijd kunnen veroorzaken.	Zorgvuldige controle van de protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietesten wordt aanbevolen en de dosis anticoagulantia dient dienovereenkomstig aangepast te worden.

Geneesmiddel [Interactiemechanisme]	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Benzodiazepinen (bijv. midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet klinisch onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van benzodiazepinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en een verlenging van het sedatieve effect veroorzaken.	Verlaging van de dosis benzodiazepinen dient overwogen te worden.
<p>Immunosuppressiva [CYP3A4-substraten]</p> <p>Sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis)</p> <p>Ciclosporine (bij stabiele niertransplantatiepatiënten die langdurig met ciclosporine worden behandeld)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg enkelvoudige dosis)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-voudig Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-voudig</p> <p>Ciclosporine C_{max} ↑ 13% Ciclosporine AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>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. <u>Wanneer voriconazol wordt gestaakt, dienen de ciclosporinespiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden en de dosis verhoogd te worden indien nodig.</u></p> <p>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. <u>Wanneer het gebruik van voriconazol gestaakt wordt dienen de tacrolimusspiegels nauwgezet te worden gecontroleerd en de dosis zonodig verhoogd.</u></p>

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

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Kortwerkende opiaten <i>[CYP3A4-substraten]</i> 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-∞} ↑ 6-voudig In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34-voudig	Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en ander 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.
Statinen (bijv. lovastatine <i>[CYP3A4-substraten]</i>)	Hoewel niet klinisch onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van statinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, laat stijgen en kan leiden tot rhabdomyolyse.	Verlaging van de dosis statinen dient overwogen te worden.
Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide, glyburide) <i>[CYP2C9-substraten]</i>	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.
Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) <i>[CYP3A4-substraten]</i>	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.
Andere hiv-proteaseremmers (bijv. saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* <i>[CYP3A4-substraten en</i> <i>remmers]</i>	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.
Andere niet-nucleoside reverse- transcriptaseremmers (NNRTR's) (bijv. delavirdine, nevirapine)* <i>[CYP3A4-substraten, remmers</i> <i>of CYP450-inductoren]</i>	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> onderzoek laat zien dat het metabolisme van voriconazol geremd kan worden door NNRTI's en voriconazol kan het metabolisme van NNRTR's 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.
Cimetidine (400 mg BID) <i>[niet-specifieke- CYP450- remmer en verhoogt pH in de maag]</i>	Voriconazol C _{max} ↑ 18% Voriconazol AUC _τ ↑ 23%	Geen aanpassing van dosering nodig
Digoxine (0,25 mg QD) <i>[P-gp-substraat]</i>	Digoxine C _{max} ↔ Digoxine AUC _τ ↔	Geen aanpassing van dosering nodig

Geneesmiddel <i>[Interactiemechanisme]</i>	Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Indinavir (800 mg TID) <i>[CYP3A4-remmer en –</i> <i>substraat]</i>	Indinavir $C_{max} \leftrightarrow$ Indinavir $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Voriconazol $C_{max} \leftrightarrow$ Voriconazol $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Geen aanpassing van dosering nodig
Macroliden Erytromycine (1 g BID) <i>[CYP3A4-remmer]</i> Azitromycine (500 mg QD)	Voriconazol C_{max} en $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Voriconazol C_{max} en $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Het effect van voriconazol op erytromycine en azitromycine is niet bekend.	Geen aanpassing van dosering nodig
Mycofenolzuur (1 g enkelvoudige dosis <i>[UDP-</i> <i>glucuronyltransferase-</i> <i>substraat]</i>	Mycofenolzuur $C_{max} \leftrightarrow$ Mycofenolzuur $AUC_t \leftrightarrow$	Geen aanpassing van dosering nodig
Prednisolon (60 mg enkelvoudige dosis) <i>[CYP3A4-</i> <i>substraat]</i>	Prednisolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednisolon $AUC_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Geen aanpassing van dosering nodig
Ranitidine (150 mg BID) <i>[verhoogt de pH in de maag]</i>	Voriconazol C_{max} en $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Geen aanpassing van dosering nodig

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van VFEND bij zwangere vrouwen beschikbaar.

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

VFEND mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Borstvoeding

De uitscheiding van voriconazol in de moedermelk is niet onderzocht. De borstvoeding moet worden stopgezet bij het opstarten van de behandeling met VFEND.

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

VFEND 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 dienen dan ook mogelijk gevaarlijke handelingen te vermijden, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van voriconazol bij volwassenen is gebaseerd op een geïntegreerde database met veiligheidsgegevens van meer dan 2000 personen (inclusief 1.603 volwassen patiënten in therapeutische studies) en nog eens 270 volwassenen in profylaxe studies. Ze vertegenwoordigen een heterogene populatie waaronder patiënten met hematologische maligniteit, 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, perifere oedeem, afwijkingen in leverfunctietesten, ademnood en abdominale pijn.

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

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

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

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 iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten behandeld met voriconazol:

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100, < 1/10$	Soms $\geq 1/1.000, < 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Frequentie niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		sinusitis	pseudomembraneuze colitis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					plaveiselcelcarcinoom*

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		agranulocytose ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anemie	beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie	diffuse intravasculaire coagulatie	
Immuunsys- teemaandoe- ningen			overgevoeligheid	anafylactoïde reactie	
Endocriene aandoeningen			bijnierschorsinsuf- ficiëntie, hypothyreoïdie	hyperthyreoïdie	
Voedings- en stofwisse- lingsstoornis- sen	perifeer oedeem	hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie			
Psychische stoornissen		depressie, hallucinaties, angst, insomnia, agitatie, verwardheid			
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn	convulsie, syncope, tremor, hypertonie ³ , paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	hersenoedeem, encefalopathie ⁴ , extrapiramidale stoornis ⁵ , perifere neuropathie, ataxie, hypesthesie, dysgeusie	leveragefalopa- thie, syndroom van Guillain- Barré, nystagmus	
Oogaandoe- ningen	visuele stoornis ⁶	retinale bloeding	oogzenuwstoornis ⁷ , papiloedeem ⁸ , oculogyre crisis, diplopie, scleritis, blefaritis	optische atrofie, corneatroebeling	
Evenwichts- orgaan- en ooraandoe- ningen			hypoacusis, vertigo, tinnitus		

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
Hartaandoe- ningen		supraventriculaire aritmie, tachycardie, bradycardie	ventrikelfibrillatie, ventriculaire extrasystolen, ventriculaire tachycardie, verlengde QT op het elektrocardiogram, supraventriculaire tachycardie	torsade de pointes, volledig atrioventriculair blok, bundeltakblok, nodaal ritme	
Bloedvataan- doeningen		hypotensie, flebitis	tromboflebitis, lymfangitis		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	ademnood ⁹	'acute respiratory distress'-syndroom, longoedeem			
Maagdarm- stelselaandoe- ningen	diarree, braken, buikpijn, misselijkheid	cheilitis, dyspepsie, obstipatie, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, gezwollen tong, duodenitis, gastro- enteritis, glossitis		
Lever- en galaandoe- ningen	afwijkingen in leverfunctie testen	geelzucht, cholestatiche geelzucht, hepatitis ¹⁰	leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis		
Huid- en onderhuidaan- doeningen	huiduitslag	exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculo- papulaire huiduitslag, pruritus, erytheem	syndroom van Stevens-Johnson, fototoxiciteit, purpura, urticaria, allergische dermatitis, papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, eczeem	toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmiddel- overgevoelig- heid	cutane lupus erythema- todes*, efeliden*, lentigo*

Systeem/or- gaanklasse	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikba- re gegevens niet worden bepaald)
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		rugpijn	artritis		periostitis*
Nier- en urine- aandoeningen		acuut nierfalen, hematurie	tubulaire necrose van de nier, proteïnurie, nefritis		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis- sen	pyrexie	pijn op de borst, aangezichtsoedeem ¹¹ , asthenie, rillingen	reactie op de infuusplaats, griepigheid		
Onderzoeken		verhoogde bloedcreatinine- spiegel	verhoogde bloedureumspiegel, verhoogde bloedcholesterol- spiegel		

*bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen

¹ Inclusief febriële neutropenie en neutropenie.

² Inclusief immuun trombocytopenische purpura.

³ Inclusief nekstijfheid en tetanie.

⁴ Inclusief hypoxisch-ischemische encefalopathie en metabole encefalopathie.

⁵ Inclusief acathisie en parkinsonisme.

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

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

⁸ Zie rubriek 4.4.

⁹ Inclusief dyspneu en inspanningskortademigheid.

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

¹¹ Inclusief periorbitaal oedeem, lipoeedeem en mondoedeem.

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veranderde smaakperceptie

In de gecombineerde gegevens van drie bio-equivalentie studies met de poeder voor orale suspensie formulering, werd bij 12 personen (14%) een aan de behandeling gerelateerde smaakstoornis geregistreerd.

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 en 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 mild en gaven slechts zelden aanleiding tot stopzetten van de behandeling en waren niet in verband gebracht met blijvende letsels op lange termijn. Visuele stoornissen kunnen verband houden met hogere plasmaconcentraties en/of doseringen.

Het werkingsmechanisme is onbekend; het aangrijpingspunt ligt zeer waarschijnlijk binnen de retina. In een studie waarin bij gezonde vrijwilligers de impact van voriconazol op de retinale functie werd onderzocht, veroorzaakte voriconazol een daling in de amplitude van de electroretinogram (ERG)-golf. Het ERG meet elektrische stromen in de retina. 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 een behandeling met VFEND hebben zich bij patiënten ernstige huidreacties voorgedaan, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (soms), toxische epidermale necrolyse (zelden) en erythema multiforme (zelden).

Een patiënt die huiduitslag ontwikkelt, dient zorgvuldig gecontroleerd te worden. De behandeling met VFEND 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 bij patiënten die langere tijd worden behandeld met VFEND; het mechanisme is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Leverfunctietesten

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

Voriconazol werd in verband gebracht met gevallen van ernstige levertoxiciteit bij patiënten met andere ernstige, onderliggende aandoeningen. Hier zijn gevallen inbegrepen van geelzucht, hepatitis en leverfalen met de dood tot gevolg (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 discontinueren van voriconazol gerapporteerd, tegen 39,6% van de proefpersonen in de itraconazol-groep. Bij de behandeling optredende hepatische bijwerkingen resulteerden in het permanent discontinueren van de onderzoeksmedicatie bij 50 proefpersonen (21,4%) behandeld met voriconazol en bij 18 proefpersonen (7,1%) behandeld met itraconazol.

Pediatrie patiënten

De veiligheid van voriconazol werd onderzocht bij 288 pediatrie patiënten van 2 tot < 12 jaar (169) en van 12 tot < 18 jaar (119) die in klinische studies voriconazol kregen voor profylaxe (183) en therapeutisch gebruik (105). De veiligheid van voriconazol werd daarnaast onderzocht bij nog eens

158 pediatrische patiënten van 2 tot <12 jaar in "compassionate use"-programma's. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van voriconazol bij de pediatrische populatie vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Bij pediatrische patiënten werd echter een trend van een hogere frequentie waargenomen van verhoogde leverenzymen die werden gemeld als bijwerking in klinische studies dan bij volwassenen (verhoogde transaminasewaarden bij 14,2% van de pediatrische patiënten en bij 5,3% van de volwassenen). Post-marketing gegevens wijzen erop dat huidreacties (met name erytheem) mogelijk vaker voorkomen bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen. Bij de 22 patiënten jonger dan 2 jaar die voriconazol toegediend kregen in een "compassionate use" programma, zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd (waarbij een verband met voriconazol niet kon worden uitgesloten): fotosensitiviteitsreactie (1), aritmie (1), pancreatitis (1), verhoogde bilirubinespiegel in het bloed (1), verhoogde leverenzymen (1), huiduitslag (1) en papiloedeem (1).

Er zijn postmarketing meldingen van pancreatitis bij pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

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. Bij een overdosis kan hemodialyse helpen om voriconazol 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 triazolen-groep. Het primaire werkingsmechanisme van voriconazol berust op remming van - door het fungale cytochroom P450 gemedieerde 14 α -lanosterol demethylering, een essentiële stap in de fungale biosynthese van ergosterol. De opstapeling van 14- α -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-enzymssystemen van zoogdieren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

Breekpunten

Alvorens de 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 inhiberende concentraties (MIC's) van minder dan 1 mg/l voor voriconazol.

De *in vitro* activiteit van voriconazol tegen *Candida*-soorten is nochtans niet uniform. Voor *C. glabrata* zijn met name 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 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.

EUCAST breekpunten

<u>Candida-soorten</u>	<u>MIC breekpunt (mg/l)</u>	
	<u>≤G (Gevoelig)</u>	<u>>R (Resistent)</u>
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Onvoldoende bewijs	
<i>Candida krusei</i> ³	Onvoldoende bewijs	
<i>Andere Candida-soorten</i> ⁴	Onvoldoende bewijs	

¹ Stammen met MIC-waarden boven het Gevoelig (G) breekpunt zijn zeldzaam, of nog niet gerapporteerd. De identificatie en antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen van deze isolaten moeten herhaald worden en als het resultaat wordt bevestigd, moet het isolaat naar een referentielaboratorium gestuurd worden.

² In klinische studies was de respons op voriconazol bij patiënten met *C. glabrata* infecties 21% lager in vergelijking met *C. albicans*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. *In vitro* data laten een lichte toename van resistentie zien van *C. glabrata* op voriconazol.

³ In klinische studies was de respons op voriconazol bij *C. krusei* infecties vergelijkbaar met *C. albicans*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis*. Maar omdat er slechts 9 gevallen beschikbaar waren voor de EUCAST analyse, is er momenteel onvoldoende bewijsmateriaal om de klinische breekpunten voor *C. krusei* vast te leggen.

⁴ EUCAST heeft geen niet-soortgebonden breekpunten voor voriconazol vastgesteld.

Klinische ervaring

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

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

Voriconazol vertoont *in vitro* een fungicide werking 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 genezing van alle aan de infectie toe te schrijven symptomen, tekens, 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 vroeger 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 behandelingsschema bestaande uit amfotericine B gevolgd door fluconazol in de primaire behandeling van candidemie werd aangetoond in een open, vergelijkende studie. Driehonderdzeventig niet-neutropenische patiënten (ouder dan 12 jaar) met een gedocumenteerde candidemie werden in de studie geïnculdeerd; 248 van deze patiënten werden behandeld met voriconazol. Negen personen in de voriconazolgroep en 5 in de groep behandeld met amfotericine B gevolgd door fluconazol hadden ook een mycologisch aangetoonde infectie van diep weefsel. Patiënten met nierinsufficiëntie werden van deze studie uitgesloten. De mediane behandelduur bedroeg 15 dagen in beide behandelingsarmen. In de primaire analyse werd een succesvolle respons, geëvalueerd door een Data Review Committee (DRC) dat geblindeerd was voor de studiemedicatie, gedefinieerd als het verdwijnen/verbeteren van alle klinische tekens en symptomen van de infectie, met eradicatie van *Candida* uit het bloed en uit de geïnfecteerde diepe weefsels 12 weken na het einde van de behandeling (EOT, end of therapy). Bij de patiënten die 12 weken na EOT niet geëvalueerd werden, werd de behandeling als een mislukking beschouwd. In deze analyse werd een succesvolle respons vastgesteld bij 41% van de patiënten in beide behandelingsarmen.

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

De onderzoeker's evaluatie van een succesvolle afloop 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 werden succesvolle resultaten geboekt bij 24 patiënten (15 volledige, 9 gedeeltelijke responsen). Bij fluconazol-resistente non *albicans* species werd een succesvol resultaat gezien in 3 op de 3 *C.krusei* (volledige responsen) en 6 op de 8 *C. glabrata* (5 volledige, 1 gedeeltelijke respons) infecties. De klinische werkzaamheidsgegevens werden ondersteund door beperkte gevoeligheidsgegevens.

Scedosporium- en *Fusarium*-infecties

Voriconazol bleek werkzaam te zijn tegen de volgende zeldzame pathogene fungi:

Scedosporium spp.: behandeling met voriconazol was succesvol bij 16 (6 volledige, 10 gedeeltelijke 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 1 organisme, waaronder *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 (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. Vier additionele patiënten met fusariosis hadden een menginfectie; 2 van hen vertoonden een gunstige afloop.

De meeste patiënten die met voriconazol behandeld werden voor de bovenvermelde zeldzame infecties waren intolerant of ongevoelig voor een 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 adolescentie 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 bij dag 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Succes bij dag 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Ten minste 100 dagen profylaxe met onderzoeksgeneesmiddel voltooid	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Overleving tot dag 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tot dag 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Ontwikkeling bewezen of waarschijnlijke IFI tijdens gebruik onderzoeksgeneesmiddel	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primaire eindpunt van de studie

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

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

AML

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

* Primaire eindpunt van de studie

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

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

Myeloablatieve conditioneringsregimes

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

* Primaire eindpunt van de studie

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

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

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 bij dag 180 was 80,0% (32/40) en na 1 jaar 70,0% (28/40).

Duur van de behandeling

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

Pediatrische patiënten

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

patiënten met EC was het globale responspercentage aan het einde van de behandeling 70% (7/10). Het totale responspercentage (zowel bij ICC als EC) was 88,9% (8/9) voor patiënten van 2 tot < 12 jaar en 62,5% (5/8) voor patiënten van 12 tot < 18 jaar.

Klinische studies die het QTc-interval onderzoeken

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 msec na toediening van respectievelijk 800, 1200 en 1600 mg voriconazol, en 7,0 msec voor 800 mg ketoconazol. In geen enkele groep had iemand een QTc-verlenging ≥ 60 msec ten opzichte van de basislijn. Niemand vertoonde een interval dat groter was dan de potentieel klinisch relevante drempel van 500 msec.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van voriconazol is onderzocht bij gezonde proefpersonen, bij bijzondere bevolkingsgroepen 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 neoplasmen van lymfatische of hemopoëtische weefsels), kwamen overeen met die waargenomen bij gezonde personen.

De farmacokinetiek van voriconazol verloopt niet-lineair ten gevolge van de verzadiging van zijn metabolisme. Bij een grotere 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) bereikt een voriconazolblootstelling die gelijk is aan 3 mg/kg IV. Een orale onderhoudsdosis van 300 mg (of 150 mg bij patiënten lichter dan 40 kg) bereikt 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.

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%. Er werd bio-equivalentie vastgesteld tussen de tablet van 200 mg en de orale suspensie van 40 mg/ml, indien toegediend als een 200 mg dosis. Wanneer meervoudige doses voriconazol orale suspensie worden toegediend samen met een vetrijke maaltijd, verminderen de C_{max} en de AUC_{τ} met respectievelijk 58% en 37%.

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 8 patiënten in een "compassionate use" programma toonde te detecteren voriconazolconcentraties aan bij alle patiënten.

Biotransformatie

In vitro studies toonden aan dat voriconazol wordt gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom P450 iso-enzymen, namelijk CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4.

De farmacokinetiek van voriconazol vertoont een grote interindividuele variabiliteit.

In vivo studies toonden aan dat CYP2C19 in belangrijke mate betrokken is bij het metabolisme van voriconazol. Dit enzym vertoont een genetisch polymorfisme. Men kan bijvoorbeeld verwachten dat 15-20% van de Aziatische bevolking het geneesmiddel traag zal metaboliseren. Bij blanken en zwarten is de prevalentie van trage metaboliseerders 3-5%. Studies die werden uitgevoerd bij blanke en Japanse gezonde proefpersonen toonden aan dat de trage metaboliseerders gemiddeld een 4 keer hogere voriconazolblootstelling (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 voor 72% van de radioactief gemerkte metabolieten in het plasma staat. Deze metaboliet heeft een minimale antifungale werking en draagt niet bij tot de totale werkzaamheid van voriconazol.

Eliminatie

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

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

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

Farmacokinetiek bij speciale groepen patiënten

Geslacht

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

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

Pediatrische patiënten

De aanbevolen doseringen bij kinderen en adolescenten zijn gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse van gegevens afkomstig van 112 immunogecompromitteerde pediatrie patiënten van 2 tot <12 jaar en 26 immunogecompromitteerde adolescentie patiënten van 12 tot <17 jaar. Multipole intraveneuze doses van 3, 4, 6, 7 en 8 mg/kg tweemaal daags en multipole 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 4 mg/kg intraveneuze dosis tweemaal daags en 300 mg orale tabletten tweemaal daags werden geëvalueerd in één farmacokinetische studie bij adolescenten. Een grotere interindividuele variabiliteit werd waargenomen bij pediatrie patiënten in vergelijking tot 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 9 mg/kg IV oplaaddosis vergelijkbaar was met die bij volwassenen na een 6 mg/kg IV oplaaddosis. 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 8 mg/kg intraveneuze dosis zal de voriconazolblootstelling ongeveer 2 keer hoger zijn dan na een 9 mg/kg orale dosis.

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

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

Verminderde nierfunctie

Uit een studie met éénmalige, orale toediening (200 mg) bij patiënten met een normale nierfunctie en met milde (creatinineklaring 41-60 ml/min) tot ernstige (creatinineklaring <20 ml/min) vermindering van de nierfunctie, bleek dat de farmacokinetische eigenschappen van voriconazol niet significant beïnvloed werden door een vermindering van de nierfunctie. De binding van voriconazol aan plasma-eiwit was vergelijkbaar bij patiënten met een verschillende mate van vermindering van de nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met voriconazol bij herhaalde dosering hebben aangetoond dat de lever het doelorgaan is. Hepatotoxiciteit werd vastgesteld bij 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 draagtijd en de duur van de baring en veroorzaakte het dystocie met daaropvolgende mortaliteit voor de moeder en een verminderde overlevingskans voor de jongen. De effecten op de baring worden waarschijnlijk gemedieerd door soortspecifieke mechanismen, die gepaard gaan met een reductie van de oestradiolspiegels, en ze komen overeen met die van andere antimycotica uit de klasse der azoolderivaten. De toediening van voriconazol induceerde geen stoornis van mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten bij blootstellingen gelijk aan die verkregen bij therapeutische doses bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Titaandioxide (E171)
Xanthaangom
Natriumcitraat
Watervrij citroenzuur
Natriumbenzoaat (E211)
Natuurlijk sinaasappelaroma

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De houdbaarheid van de bereide suspensie is 14 dagen.

Bereide suspensie: Bewaren beneden 30°C, niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

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

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) fles van 100 ml (met een kindveilige dop van polypropyleen) bevat 45 g poeder voor orale suspensie. Een maatbekertje (met markeringsstreep die 23 ml aangeeft), een doseerspuit voor orale toediening van 5 ml en een opzetstuk zijn meegeleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Instructies voor bereiding:

1. Tik op de fles om het poeder los te maken.
2. Voeg 2 maatbekertjes water toe, wat een totaal volume van 46 ml oplevert.
3. Schud de gesloten fles krachtig gedurende ongeveer 1 minuut.
4. Verwijder de kindveilige dop. Breng het opzetstuk aan op de flessenhals.
5. Zet de dop weer op de fles.
6. Noteer de uiterste gebruiksdatum van de bereide suspensie op het etiket van de fles (de bereide suspensie is 14 dagen houdbaar).

Na bereiding bedraagt het volume van de suspensie 75 ml, overeenkomend met een bruikbaar volume van 70 ml.

Instructies voor het gebruik:

Schud vóór elk gebruik de gesloten fles met bereide suspensie gedurende ongeveer 10 seconden.

Na bereiding dient de VFEND orale suspensie alleen te worden toegediend met behulp van de doseerspuit voor orale toediening die in elke verpakking wordt meegeleverd. Raadpleeg de publieksbijsluiters voor meer gedetailleerde gebruiksinstructies.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/02/212/026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2002

Datum van laatste verlenging: 21 februari 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Tabletten

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35. 89257 Illertissen
Duitsland

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Italië

Poeder voor oplossing voor infusie en poeder voor orale suspensie:

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

- Vraag- en antwoordbrochure voor medisch personeel over fototoxiciteit, SCC en hepatotoxiciteit:
 - adviseert medisch personeel over de risico's van fototoxiciteit, huid SCC en hepatotoxiciteit, die samenhangen met gebruik van voriconazol.
 - geeft medisch personeel de actuele aanbevelingen voor het bewaken en beheren van deze risico's.
 - herinnert medisch personeel eraan de controlelijst voor medisch personeel en de patiëntwaarschuwingskaart te gebruiken en hoe extra exemplaren te verkrijgen.
- Controlelijst voor medisch personeel voor fototoxiciteit, SCC en hepatotoxiciteit:
 - herinnert medisch personeel aan de risico's van fototoxiciteit, huid SCC en hepatotoxiciteit, die gerapporteerd zijn bij gebruik van voriconazol.
 - geeft medisch personeel de actuele aanbevelingen voor het bewaken en beheren van deze risico's.
 - herinnert medisch personeel eraan met de patiënt/verzorger de risico's van fototoxiciteit/huid SCC en hepatotoxiciteit te bespreken, waarop gelet moet worden en hoe en wanneer onmiddellijk medische hulp moet worden ingeroepen.
 - herinnert medisch personeel eraan een patiëntwaarschuwingskaart aan de patiënt te geven.
- Patiëntwaarschuwingskaart voor fototoxiciteit en SCC:
 - herinnert patiënten aan het risico van fototoxiciteit en huid SCC.
 - herinnert patiënten eraan wanneer en hoe zij relevante tekenen en symptomen van fototoxiciteit en huidkanker moeten melden.
 - herinnert patiënten aan de stappen voor het minimaliseren van de kans op huidreacties en huid SCC (zoals het vermijden van blootstelling aan direct zonlicht, het gebruik van anti-zonnebrandmiddelen en het dragen van beschermende kleding) en aan het inlichten van medisch personeel als relevante huidafwijkingen worden ervaren.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met blisterverpakking voor filmomhulde tabletten van 50 mg - Verpakking met 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 of 100 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten
voriconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 50 mg voriconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 filmomhulde tabletten
10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

Veiligheidsverzegeling
Niet gebruiken indien deze verpakking reeds geopend is.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/02/212/001 2 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/002 10 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/003 14 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/004 20 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/005 28 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/006 30 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/007 50 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/008 56 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/009 100 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/028 2 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/029 10 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/030 14 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/031 20 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/032 28 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/033 30 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/034 50 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/035 56 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/036 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VFEND 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterfolie voor filmomhulde tabletten van 50 mg (voor alle blisterverpakkingen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten

voriconazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor doos voor fles en etiket voor fles voor filmomhulde tabletten van 50 mg - Verpakking met 2, 30 of 100 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten

voriconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 50 mg voriconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/02/212/010 2 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/011 30 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/012 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VFEND 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met blisterverpakking voor filmomhulde tabletten van 200 mg - Verpakking met 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 of 100 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 200 mg filmomhulde tabletten

voriconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 200 mg voriconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 filmomhulde tabletten
10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Veiligheidsverzegeling

Niet gebruiken indien deze verpakking reeds geopend is.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/02/212/013 2 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/014 10 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/015 14 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/016 20 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/017 28 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/018 30 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/019 50 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/020 56 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/021 100 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/037 2 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/038 10 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/039 14 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/040 20 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/041 28 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/042 30 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/043 50 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/044 56 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/045 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VFEND 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterfolie voor filmomhulde tabletten van 200 mg (voor alle blisterverpakkingen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 200 mg filmomhulde tabletten
voriconazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor doos voor fles en etiket voor fles voor filmomhulde tabletten van 200 mg - Verpakking met 2, 30 of 100 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 200 mg filmomhulde tabletten

voriconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat 200 mg voriconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/02/212/022 2 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/023 30 filmomhulde tabletten
EU/1/02/212/024 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

VFEND 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie
voriconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol.
Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg voriconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstof: natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Reconstitueren en verdunnen voor het gebruik.
Uitsluitend voor intraveneus gebruik.
Niet geschikt voor bolusinjectie.

Injectieflacon voor éénmalig gebruik
De infusiesnelheid mag niet meer dan 3 mg/kg per uur bedragen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Bewaartijd na reconstitutie: 24 uur mits bewaring bij een temperatuur van 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/02/212/025

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
voriconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Injectieflacon bevat 200 mg voriconazol.
Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg voriconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

50 ml infuuszak bevat 0,9% natriumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Elke verpakking bevat:

1 injectieflacon VFEND poeder voor oplossing voor infusie (injectieflacon voor eenmalig gebruik)

1 omverpakking

1 injectieflaconadaptor

1 spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Zie de bijsluiter voor gedetailleerde instructies.

Reconstitueren en verdunnen voor gebruik.

Voor intraveneus gebruik.

Niet voor bolusinjectie.

Niet voor gebruik met andere producten.

De infusiesnelheid mag niet meer dan 3 mg/kg per uur bedragen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Bewaartijd na reconstitutie: 24 uur wanneer bewaard bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGINGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGINGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/02/212/027

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Instructies voor gebruik – volg de pictogrammen om te begrijpen hoe dit product te gebruiken.

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op de injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

Voriconazol

Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Reconstitueren en verdunnen voor het gebruik – zie bijsluiter.
De infusiesnelheid mag niet meer dan 3 mg/kg per uur bedragen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg (10 mg/ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op de omverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Oplosmiddel voor VFEND poeder voor oplossing voor infusie

Natriumchloride 0,9% in water voor injecties

Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet voor bolusinjectie.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 ml

6. OVERIGE

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 40 mg/ml poeder voor orale suspensie

voriconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml bereide suspensie bevat 40 mg voriconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sucrose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie

1 fles met 45 g

Een maatbekertje (met markeringsstreep die 23 ml aangeeft), een doseerspuit voor orale toediening van 5 ml en een flesopzetstuk

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik na bereiding.

Schud de fles gedurende ongeveer 10 seconden vóór gebruik.

Maak gebruik van de doseerspuit voor orale toediening, geleverd in de verpakking, om correct te doseren.

Instructies voor bereiding:

Tik op de fles om het poeder los te maken.

Voeg 46 ml water toe en schud krachtig gedurende ongeveer 1 minuut.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Elk restant van de suspensie dient 14 dagen na de bereiding weggegooid te worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder: vóór de bereiding bewaren in de koelkast.

De bereide orale suspensie:

Niet bewaren boven 30°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/02/212/026

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

VFEND 40 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VFEND 40 mg/ml poeder voor orale suspensie
voriconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

1 ml bereide suspensie bevat 40 mg voriconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sucrose. Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie
45 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik na bereiding.
Schud de fles gedurende ongeveer 10 seconden vóór gebruik.
Maak gebruik van de doseerspuit voor orale toediening, geleverd in de verpakking, om correct te doseren.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Elk restant van de suspensie dient 14 dagen na de bereiding weggegooid te worden.
Uiterste gebruiksdatum van de bereide suspensie:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder: vóór de bereiding bewaren in de koelkast.

De bereide orale suspensie:

Bewaren beneden 30°C

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/02/212/026

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar]

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten

VFEND 200 mg filmomhulde tabletten

Voriconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is VFEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is VFEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

VFEND bevat de werkzame stof voriconazol. VFEND is een antischimmelmiddel. Het doodt de infectieveroorzakende schimmels of blokkeert de groei ervan.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten (volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar) met:

- invasieve aspergillose (een schimmelinfectie die veroorzaakt wordt door *Aspergillus sp.*)
- candidemie (een andere schimmelinfectie, die veroorzaakt wordt door *Candida sp.*) bij niet-neutropenische patiënten (patiënten zonder een abnormaal lage hoeveelheid witte bloedcellen)
- ernstige invasieve *Candida sp.*-infecties wanneer de schimmel resistent is tegen fluconazol (een ander antischimmelmiddel)
- ernstige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door *Scedosporium sp.* of *Fusarium sp.* (twee verschillende schimmelsoorten).

VFEND is bedoeld voor patiënten met verslechtering van, mogelijk levensbedreigende, schimmelinfecties.

Preventie van schimmelinfecties bij hoog risico ontvangers van een beenmergtransplantatie.

Dit geneesmiddel mag uitsluitend gebruikt worden onder toezicht van een arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Het is heel belangrijk dat u uw arts of apotheker inlicht indien u andere geneesmiddelen gebruikt of gebruikt heeft, zelfs als het geneesmiddelen betreft die u zonder recept kunt krijgen of kruidengeneesmiddelen.

De geneesmiddelen uit onderstaande lijst mogen niet worden ingenomen terwijl u met VFEND wordt behandeld:

- Terfenadine (gebruikt bij allergie)
- Astemizol (gebruikt bij allergie)
- Cisapride (gebruikt bij maagproblemen)
- Pimozide (gebruikt bij de behandeling van psychische aandoeningen)
- Kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag)
- Rifampicine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose)
- Efavirenz (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van eenmaal daags 400 mg en hoger
- Carbamazepine (gebruikt bij de behandeling van epileptische aanvallen)
- Fenobarbital (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en epileptische aanvallen).
- Ergotamine-alkaloïden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine; gebruikt bij migraine)
- Sirolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van tweemaal daags 400 mg of meer
- Sint-janskruid (kruidensupplement)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als:

- u een allergische reactie hebt gehad op andere azolen.
- u lijdt of ooit geleden hebt aan een leveraandoening. Indien u een leveraandoening hebt, kan uw arts u een lagere dosis VFEND voorschrijven. Tijdens de behandeling met VFEND dient uw arts ook de functie van uw lever te controleren door middel van bloedonderzoek.
- bekend is dat u cardiomyopathie, een onregelmatige hartslag, een trage hartwerking hebt of een afwijking op het elektrocardiogram (ECG) vertoont die “verlengd QTc-syndroom” wordt genoemd.

Vermijd alle zonlicht en blootstelling aan de zon tijdens uw behandeling. Het is belangrijk aan de zon blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème met een hoge zombeschermingsfactor (SPF) te gebruiken omdat een verhoogde gevoeligheid van de huid voor UV stralen van de zon kan optreden. Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor kinderen.

Tijdens uw behandeling met VFEND:

- moet u het uw arts onmiddellijk vertellen als u:
 - zonnebrand
 - ernstige huiduitslag of blaren
 - botpijn krijgt

Als u de bovengenoemde huidaandoeningen krijgt, kan uw arts u doorverwijzen naar een dermatoloog, die na het consult kan beslissen dat het voor u van belang is om regelmatig voor controle terug te komen. Er bestaat een kleine kans dat bij langdurig gebruik van VFEND huidkanker kan ontstaan.

Uw arts dient de functie van uw lever en nieren te controleren door middel van bloedonderzoek.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

VFEND mag niet gegeven worden aan kinderen jonger dan 2 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast VFEND nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen, wanneer ze samen met VFEND worden ingenomen, de werking van VFEND beïnvloeden, of omgekeerd, kan VFEND hun werking beïnvloeden.

Vertel uw arts als u het volgende geneesmiddel inneemt, omdat gelijktijdige behandeling met VFEND indien mogelijk vermeden moet worden:

- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in een dosering van tweemaal daags 100 mg

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat gelijktijdige behandeling met VFEND indien mogelijk vermeden moet worden en een dosisaanpassing van voriconazol nodig kan zijn:

- Rifabutine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose). Als u al behandeld wordt met rifabutine moet uw bloed gecontroleerd worden en moet u gecontroleerd worden op bijwerkingen van rifabutine.
- Fenytoïne (gebruikt bij de behandeling van epilepsie). Als u al behandeld wordt met fenytoïne dient de concentratie van fenytoïne in uw bloed gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met VFEND en kan uw dosis worden aangepast.

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat een dosisaanpassing of controle nodig kan zijn om te zien of de geneesmiddelen en/of VFEND nog steeds het gewenste effect hebben:

- Warfarine en andere anticoagulantia (bijv. fenprocoumon, acenocoumarol; gebruikt om de bloedstolling te vertragen)
- Ciclosporine (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Tacrolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide en glyburide) (gebruikt bij de behandeling van suikerziekte)
- Statinen (bijv. atorvastatine, simvastatine) (gebruikt om het cholesterolgehalte te verlagen)
- Benzodiazepinen (bijv. midazolam, triazolam) (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en stress)
- Omeprazol (gebruikt bij de behandeling van zweren in het spijsverteringsstelsel)
- Orale anticonceptiemiddelen (als u VFEND inneemt terwijl u orale anticonceptiemiddelen gebruikt, kunnen bijwerkingen als misselijkheid en menstratiestoornissen optreden)
- Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) (gebruikt bij de behandeling van kanker)
- Indinavir en andere HIV-proteaseremmers (gebruikt bij de behandeling van HIV)
- Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (bijv. efavirenz, delavirdine en nevirapine) (gebruikt bij de behandeling van HIV) (sommige dosissen efavirenz kunnen NIET gelijktijdig met VFEND ingenomen worden)
- Methadon (gebruikt bij de behandeling van heroïneverslaving)
- Alfentanil en fentanyl en andere kortwerkende opiaten zoals sufentanil (pijnstillers die gebruikt worden bij operatieve ingrepen)
- Oxycodon en andere langwerkende opiaten zoals hydrocodon (gebruikt bij matige tot ernstige pijn)
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. ibuprofen, diclofenac) (gebruikt bij de behandeling van pijn en ontstekingen)
- Fluconazol (gebruikt bij schimmelinfecties)
- Everolimus (gebruikt bij de behandeling van gevorderde nierkanker en bij patiënten die een transplantatie ondergaan).

Zwangerschap en borstvoeding

VFEND mag niet worden ingenomen tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts dit nodig acht. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een doeltreffend anticonceptiemiddel te gebruiken. Waarschuw uw arts onmiddellijk wanneer u zwanger wordt terwijl u VFEND inneemt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het kan voorkomen dat u door het gebruik van VFEND niet meer helder ziet of dat u onaangenaam gevoelig voor licht wordt. Als dit zich voordoet, bestuur dan geen auto, gebruik geen gereedschap en bedien geen machines. Waarschuw uw arts als u dit ondervindt.

VFEND bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal uw dosering bepalen aan de hand van uw gewicht en het soort infectie waaraan u lijdt.

De gebruikelijke dosering bij volwassenen (ook bij ouderen) is:

	Tabletten	
	Patiënten van 40 kg en zwaarder	Patiënten van minder dan 40 kg
Dosis voor de eerste 24 uur (Oplaaddosis)	400 mg om de 12 uur gedurende de eerste 24 uur	200 mg om de 12 uur gedurende de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	200 mg tweemaal per dag	100 mg tweemaal per dag

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling, kan uw arts de dagelijkse dosering verhogen tot 300 mg tweemaal per dag.

De arts kan besluiten de dosis te verminderen indien u lichte tot matige cirrhosis heeft.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosering bij kinderen en tieners is:

	Tabletten	
	Kinderen van 2 tot jonger dan 12 jaar en tieners van 12 tot en met 14 jaar die minder wegen dan 50 kg	Tieners van 12 tot en met 14 jaar met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer, en alle tieners ouder dan 14 jaar
Dosis voor de eerste 24 uur (Oplaaddosis)	Uw behandeling zal starten met een infuus	400 mg om de 12 uur, gedurende de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	9 mg/kg tweemaal daags (maximale dosis van 350 mg tweemaal daags)	200 mg tweemaal daags

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts de dagelijkse dosering verhogen of verlagen.

- Aan kinderen mogen alleen tabletten worden gegeven als ze deze kunnen slikken.

Neem uw tablet steeds minstens één uur voor of één uur na de maaltijd in. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water.

Als u of uw kind VFEND gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen, kan uw arts stoppen met het toedienen van VFEND als u of uw kind bijwerkingen krijgt die met de behandeling samenhangen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Indien u meer tabletten heeft ingenomen dan was voorgeschreven (of indien iemand anders uw tabletten heeft ingenomen) dient u medisch advies in te winnen of onmiddellijk naar de Eerste Hulpdienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis te gaan. Neem uw doosje met VFEND tabletten met u mee. U kunt een abnormale intolerantie voor licht ervaren doordat u meer VFEND hebt ingenomen dan u zou mogen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk uw VFEND tabletten regelmatig in te nemen steeds op hetzelfde tijdstip van de dag. Als u één dosis vergeet in te nemen, neem dan uw volgende dosis op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is aangetoond dat het innemen van alle doses op het vastgestelde tijdstip de doeltreffendheid van uw geneesmiddel aanzienlijk kan vergroten. Daarom is het belangrijk dat u VFEND op de juiste manier blijft innemen zoals hierboven beschreven, tenzij uw arts beslist uw behandeling te stoppen.

Blijf VFEND gebruiken tot uw arts zegt dat u mag stoppen. Stop de behandeling niet voortijdig omdat de infectie dan misschien nog niet genezen is. Patiënten met een verzwakt immuunsysteem of patiënten met moeilijk te behandelen infecties kunnen een langdurige behandeling nodig hebben om te voorkomen dat de infectie opnieuw optreedt.

Nadat de behandeling met VFEND door uw arts is stopgezet, zou u daarvan normaal gesproken niets moeten merken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als er al bijwerkingen zijn, zijn deze meestal licht en van voorbijgaande aard. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en medische behandeling vereisen.

Ernstige bijwerkingen – Stop met het nemen van VFEND en ga onmiddellijk naar een arts

- Huiduitslag
- Geelzucht; veranderingen in bloedonderzoek naar leverfunctie
- Pancreatitis

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden

- Visuele stoornissen (verandering in gezichtsvermogen, met inbegrip van wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren, minder of geen licht in ogen kunnen verdragen, kleurenblindheid, oogaandoeningen, halo's zien, nachtblindheid, beweging van het zicht zodra het hoofd wordt bewogen, lichtflikkeringen zien, visuele aura, verminderd scherpzien, helderheid gezichtsvermogen, uitval van een deel van het gebruikelijke gezichtsveld, vlekken voor de ogen)
- Koorts
- Huiduitslag
- Misselijkheid, braken, diarree
- Hoofdpijn
- Zwelling van de extremiteiten
- Buikpijn
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Verhoogde leverenzymen

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden

- Ontsteking van de neusbijholten, ontstoken tandvlees, rillingen, zwakte
- Lage aantallen, waaronder ernstige gevallen, van bepaalde soorten rode (soms immuungerelateerd) en/of witte bloedcellen (soms met koorts), lage aantallen van cellen die bloedplaatjes genoemd worden en die het bloed helpen stollen
- Lage bloedsuiker, laag kaliumgehalte in het bloed, laag natriumgehalte in het bloed
- Angst, depressie, verwardheid, agitatie, slapeloosheid, hallucinaties
- Epileptische aanvallen, trillen of ongecontroleerde spierbewegingen, tintelingen of abnormaal gevoel van de huid, verhoogde spierspanning, slaperigheid, duizeligheid
- Bloeding in het oog
- Hartritme problemen, waaronder zeer snelle hartslag, zeer langzame hartslag, flauwvallen
- Lage bloeddruk, ontsteking van een bloedvat (mogelijk geassocieerd met de vorming van een bloedstolsel)
- Acute ademhalingsmoeilijkheden, pijn ter hoogte van de borst, zwelling van het aangezicht (mond, lippen en rondom de ogen), vochtophoping in de longen
- Obstipatie, indigestie, ontsteking van de lippen
- Geelzucht, ontsteking van de lever en leverletsel
- Huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaarvorming en loslaten van de huid, gekenmerkt door een plat, rood gebied op de huid dat met kleine, samenvloeiende bobbel is bedekt, roodheid van de huid

- Jeuk
- Haaruitval
- Rugpijn
- Nierfalen, bloed in de urine, veranderingen in nierfunctietesten

Soms: kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden

- Griepachtige symptomen, irritatie en ontsteking van het maagdarmkanaal, ontsteking van het maagdarmkanaal met als resultaat antibioticumgerelateerde diarree, ontsteking van de lymfevaten
- Ontsteking van het dunne weefsel dat de binnenwand van de buik en de organen in de buik bekleedt
- Vergrote lymfeklieren (soms pijnlijk), uitvallen van het bloedvormende beenmerg, verhoogde aantallen eosinofielen
- Verminderde werking van de bijnier, te langzaam werkende schildklier
- Abnormale hersenfunctie, Parkinson-achtige symptomen, zenuwbeschadiging die leidt tot een verdoofd gevoel, pijn, tintelingen of brandend gevoel in handen of voeten
- Evenwichts- of coördinatieproblemen
- Zwelling van de hersenen
- Dubbel zien, ernstige oogaandoeningen inclusief pijn en ontsteking van de ogen en oogleden, abnormale oogbeweging, beschadiging van de oogzenuw die leidt tot verminderd gezichtsvermogen, papiloedeem
- Verminderde gevoeligheid voor aanraking
- Abnormale smaakbeleving
- Moeilijkheden met horen, oorsuizen, duizeligheid
- Ontsteking van bepaalde interne organen (pancreas en twaalfvingerige darm), zwelling en ontsteking van de tong
- Vergrote lever, leverfalen, ziekte van de galblaas, galstenen
- Gewrichtsontsteking, ontsteking van de aderen onder de huid (wat gepaard kan gaan met vorming van een bloedprop)
- Nierontsteking, eiwit in de urine, nierschade
- Zeer snelle hartslag of overgeslagen hartslagen, soms met onregelmatige elektrische impulsen
- Abnormaal elektrocardiogram (ECG)
- Verhoogd cholersterolgehalte in het bloed, verhoogd ureum gehalte in het bloed
- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder een levensbedreigende huidaandoening die pijnlijke blaren en zweren op de huid en slijmvliesen, met name in de mond, veroorzaakt, ontsteking van de huid, netelroos, zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon, roodheid en irritatie van de huid, rode of paarse verkleuring van de huid die door een lage bloedplaatjeswaarde veroorzaakt kan zijn, eczeem
- Reactie op de infuusplaats
- Allergische reactie of bovenmatige immunreactie

Zelden: kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden

- Overactieve schildklier
- Achteruitgaan van functioneren van de hersenen als ernstige complicatie van leverziekte
- Verlies van het merendeel van de vezels in de oogzenuw, vertroebeling van het hoornvlies, onwillekeurige bewegingen van het oog
- Bulleuze lichtgevoeligheid
- Een afwijking waarbij het immuunsysteem van het lichaam delen van het perifere zenuwstelsel aanvalt
- Hartritme- of geleidingsproblemen (soms levensbedreigend)
- Levensbedreigende allergische reactie
- Aandoening van het bloedstollingssysteem

- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder snelle zwelling (oedeem) van de huid, het onderhuids weefsel, slijmvlies en weefsels onder het slijmvlies, jeukende of pijnlijke stukken dikke, rode huid met zilverkleurige huidschubben, irritatie van de huid en slijmvliezen, levensbedreigende huidaandoening die ervoor zorgt dat grote delen van de epidermis (buitenste laag van de huid) loslaten van de huidlagen eronder
- Kleine droge schubachtige stukjes huid, soms dik met stekels of “hoorns”

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

- Zomersproeten en pigmentvlekken

Andere significante bijwerkingen waarvan de frequentie onbekend is, maar die direct aan uw arts moeten worden gemeld:

- Huidkanker
- Ontsteking van weefsel rond het bot
- Rode, schubachtige plekken of ringvormige huidbeschadigingen, die symptomen kunnen zijn van een auto-immuunziekte die cutane lupus erythematodes wordt genoemd

Aangezien VFEND schadelijk voor de lever en de nieren kan zijn, dient uw arts de werking van uw lever en uw nieren te controleren door middel van bloedonderzoek. Waarschuw uw arts als u maagpijn heeft of als uw ontlasting van consistentie verandert.

Er zijn gevallen gemeld van huidkanker bij patiënten die langere tijd worden behandeld met VFEND.

Kinderen ervaren vaker zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon. Als bij u of uw kind afwijkingen van de huid ontstaan, kan uw arts u naar een dermatoloog verwijzen die kan besluiten dat het voor u of uw kind belangrijk is om regelmatig voor controle te komen. Ook werden bij kinderen vaker verhoogde leverenzymen gezien.

Waarschuw uw arts wanneer één van deze bijwerkingen aanhoudt of hinderlijk is.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is voriconazol. Elke tablet bevat 50 mg voriconazol (VFEND 50 mg filmomhulde tabletten) of 200 mg voriconazol (VFEND 200 mg filmomhulde tabletten).
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, pregelatineerd zetmeel, natriumcroscarmellose, povidon en magnesiumstearaat als onderdeel van de tabletkern en hypromellose, titaniumdioxide (E171), lactosemonohydraat en glyceroltriacetaat als onderdeel van de filmomhulling.

Hoe ziet VFEND eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten worden geleverd als witte, tot gebroken witte, ronde, filmomhulde tabletten aan de ene zijde gemerkt met Pfizer en aan de andere zijde met VOR50.

VFEND 200 mg filmomhulde tabletten worden geleverd als witte, tot gebroken witte, filmomhulde tabletten in de vorm van een capsule, aan de ene zijde gemerkt met Pfizer en aan de andere zijde met VOR200.

VFEND 50 mg filmomhulde tabletten en 200 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen van 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 en 100.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, België.

Fabrikanten

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Duitsland

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België /Belgique /Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
тел.: +3592 970 43 33

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21 22 01 74

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

VFEND 200 mg poeder voor oplossing voor infusie Voriconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is VFEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is VFEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

VFEND bevat de werkzame stof voriconazol. VFEND is een antischimmelmiddel. Het doodt de infectieveroorzakende schimmels of blokkeert de groei ervan.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten (volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar) met:

- invasieve aspergillose (een schimmelinfectie die veroorzaakt wordt door *Aspergillus sp.*)
- candidemie (een andere schimmelinfectie, die veroorzaakt wordt door *Candida sp.*) bij niet-neutropenische patiënten (patiënten zonder een abnormaal lage hoeveelheid witte bloedcellen)
- ernstige invasieve *Candida sp.*-infecties wanneer de schimmel resistent is tegen fluconazol (een ander antischimmelmiddel)
- ernstige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door *Scedosporium sp.* of *Fusarium sp.* (twee verschillende schimmelsoorten).

VFEND is bedoeld voor patiënten met verslechtering van, mogelijk levensbedreigende, schimmelinfecties.

Preventie van schimmelinfecties bij hoog risico ontvangers van een beenmergtransplantatie.

Dit geneesmiddel mag uitsluitend gebruikt worden onder toezicht van een arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Het is heel belangrijk dat u uw arts of apotheker inlicht indien u andere geneesmiddelen gebruikt of gebruikt heeft, zelfs als het geneesmiddelen betreft die u zonder recept kunt krijgen of kruidengeneesmiddelen.

De geneesmiddelen uit de onderstaande lijst mogen niet ingenomen worden terwijl u met VFEND wordt behandeld:

- Terfenadine (gebruikt bij allergie)
- Astemizol (gebruikt bij allergie)
- Cisapride (gebruikt bij maagproblemen)
- Pimozide (gebruikt bij de behandeling van psychische aandoeningen)
- Kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag)
- Rifampicine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose)
- Efavirenz (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van eenmaal daags 400 mg en hoger
- Carbamazepine (gebruikt bij de behandeling van epileptische aanvallen)
- Fenobarbital (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en epileptische aanvallen)
- Ergotamine-alkaloïden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine; gebruikt bij migraine)
- Sirolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van tweemaal daags 400 mg of meer
- Sint-janskruid (kruidensupplement)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u een allergische reactie hebt gehad op andere azolen.
- u lijdt of ooit geleden hebt aan een leveraandoening. Indien u een leveraandoening hebt, kan uw arts u een lagere dosis VFEND voorschrijven. Tijdens de behandeling met VFEND dient uw arts ook de functie van uw lever te controleren door middel van bloedonderzoek.
- bekend is dat u cardiomyopathie, een onregelmatige hartslag, een trage hartwerking hebt of een afwijking op het elektrocardiogram (ECG) vertoont die “verlengd QTc-syndroom” wordt genoemd.

Vermijd alle zonlicht en blootstelling aan de zon tijdens uw behandeling. Het is belangrijk aan de zon blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème met een hoge zombeschermingsfactor (SPF) te gebruiken omdat een verhoogde gevoeligheid van de huid voor UV stralen van de zon kan optreden. Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor kinderen.

Tijdens uw behandeling met VFEND:

- moet u het uw arts onmiddellijk vertellen als u:
 - zonnebrand
 - ernstige huiduitslag of blaren
 - botpijn krijgt

Als u de bovengenoemde huidaandoeningen krijgt, kan uw arts u doorverwijzen naar een dermatoloog, die na het consult kan beslissen dat het voor u van belang is om regelmatig voor controle terug te komen. Er bestaat een kleine kans dat bij langdurig gebruik van VFEND huidkanker kan ontstaan.

Uw arts dient de functie van uw lever en nieren te controleren door middel van bloedonderzoek.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

VFEND mag niet gegeven worden aan kinderen jonger dan 2 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast VFEND nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen, wanneer ze samen met VFEND worden ingenomen, de werking van VFEND beïnvloeden, of omgekeerd, kan VFEND hun werking beïnvloeden.

Vertel uw arts als u het volgende geneesmiddel inneemt, omdat gelijktijdige behandeling met VFEND indien mogelijk vermeden moet worden:

- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van tweemaal daags 100 mg

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat gelijktijdige behandeling met VFEND indien mogelijk vermeden moet worden en een dosisaanpassing van voriconazol nodig kan zijn:

- Rifabutine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose). Als u al behandeld wordt met rifabutine moet uw bloed gecontroleerd worden en moet u gecontroleerd worden op bijwerkingen van rifabutine.
- Fenytoïne (gebruikt bij de behandeling van epilepsie). Als u al behandeld wordt met fenytoïne dient de concentratie van fenytoïne in uw bloed gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met VFEND en kan uw dosis worden aangepast.

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat een dosisaanpassing of controle nodig kan zijn om te zien of de geneesmiddelen en/of VFEND nog steeds het gewenste effect hebben:

- Warfarine en andere anticoagulantia (bijv. fenprocoumon, acenocoumarol; gebruikt om de bloedstolling te vertragen)
- Ciclosporine (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Tacrolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide en glyburide) (gebruikt bij de behandeling van suikerziekte)
- Statinen (bijv. atorvastatine, simvastatine) (gebruikt om het cholesterolgehalte te verlagen)
- Benzodiazepinen (bijv. midazolam, triazolam) (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en stress)
- Omeprazol (gebruikt bij de behandeling van zweren in het spijsverteringsstelsel)
- Orale anticonceptiemiddelen (als u VFEND inneemt terwijl u orale anticonceptiemiddelen gebruikt, kunnen bijwerkingen als misselijkheid en menstratiestoornissen optreden)
- Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) (gebruikt bij de behandeling van kanker)
- Indinavir en andere HIV-proteaseremmers (gebruikt bij de behandeling van HIV)
- Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (bijv. efavirenz, delavirdine en nevirapine) (gebruikt bij de behandeling van HIV) (sommige dosissen efavirenz kunnen NIET gelijktijdig met VFEND ingenomen worden)
- Methadon (gebruikt bij de behandeling van heroïneverslaving)
- Alfentanil en fentanyl en andere kortwerkende opiaten zoals sufentanil (pijnstillers die gebruikt worden bij operatieve ingrepen)
- Oxycodon en andere langwerkende opiaten zoals hydrocodon (gebruikt bij matige tot ernstige pijn)
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. ibuprofen, diclofenac) (gebruikt bij de behandeling van pijn en ontstekingen)
- Fluconazol (gebruikt bij schimmelinfecties)
- Everolimus (gebruikt bij de behandeling van gevorderde nierkanker en bij patiënten die een transplantatie ondergaan).

Zwangerschap en borstvoeding

VFEND mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts dit nodig acht. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een doeltreffend anticonceptiemiddel te gebruiken. Waarschuw uw arts onmiddellijk wanneer u zwanger wordt terwijl u met VFEND wordt behandeld.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het kan voorkomen dat u door het gebruik van VFEND niet meer helder ziet of dat u onaangenaam gevoelig voor licht wordt. Als dit zich voordoet, bestuur dan geen auto, gebruik geen gereedschap en bedien geen machines. Waarschuw uw arts als u dit ondervindt.

VFEND bevat natrium

Elke injectieflacon met VFEND bevat 217,6 mg natrium per injectieflacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal uw dosering bepalen aan de hand van uw gewicht en het soort infectie waaraan u lijdt. Uw arts kan uw dosering veranderen afhankelijk van uw toestand.

De aanbevolen dosering bij volwassenen (ook bij ouderen) is:

	Intraveneus
Dosis voor de eerste 24 uur (Oplaaddosis)	6 mg/kg om de 12 uur gedurende de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	4 mg/kg tweemaal per dag

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling, kan uw arts de dagelijkse dosering verlagen tot 3 mg/kg tweemaal per dag.

De arts kan besluiten de dosis te verminderen indien u lichte tot matige cirrhosis heeft.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosering bij kinderen en tieners is:

	Intraveneus	
	Kinderen van 2 tot jonger dan 12 jaar en tieners van 12 tot en met 14 jaar die minder wegen dan 50 kg	Tieners van 12 tot en met 14 jaar met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer, en alle tieners ouder dan 14 jaar
Dosis voor de eerste 24 uur (Oplaaddosis)	9 mg/kg om de 12 uur, gedurende de eerste 24 uur	6 mg/kg om de 12 uur, gedurende de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	8 mg/kg tweemaal daags	4 mg/kg tweemaal daags

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts de dagelijkse dosering verhogen of verlagen.

VFEND poeder voor oplossing voor infusie wordt door uw ziekenhuisapotheker of uw verpleegkundige klaargemaakt en op de juiste concentratie gebracht (zie het einde van deze bijsluiter voor verdere informatie).

Dit geneesmiddel wordt u toegediend via een intraveneus infuus (in een ader) met een maximale snelheid van 3 mg per kg per uur gedurende 1 tot 3 uur.

Als u of uw kind VFEND gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen, kan uw arts stoppen met het toedienen van VFEND als u of uw kind bijwerkingen krijgt die met de behandeling samenhangen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Aangezien dit geneesmiddel wordt toegediend onder nauwlettend medisch toezicht, is het onwaarschijnlijk dat een dosis zou worden vergeten. Waarschuw echter uw arts of apotheker wanneer u vermoedt dat men een dosis is vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De behandeling met VFEND moet zolang voortgezet worden als uw arts nodig acht, hoewel de behandeling met VFEND poeder voor oplossing voor infusie niet langer dan 6 maanden mag duren.

Patiënten met een verzwakt immuunsysteem of patiënten met moeilijk te behandelen infecties kunnen een langdurige behandeling nodig hebben om te voorkomen dat de infectie opnieuw optreedt. Wanneer uw toestand verbetert, kan het zijn dat men van een intraveneus infuus overschakelt op tabletten.

Nadat de behandeling met VFEND door uw arts is stopgezet, zou u daarvan normaal gesproken niets moeten merken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als er al bijwerkingen zijn, zijn deze meestal licht en van voorbijgaande aard. Sommige

bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en medische behandeling vereisen.

Ernstige bijwerkingen – Stop met het nemen van VFEND en ga onmiddellijk naar een arts

- Huiduitslag
- Geelzucht; veranderingen in bloedonderzoek naar leverfunctie
- Pancreatitis.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden

- Visuele stoornissen (verandering in gezichtsvermogen, met inbegrip van wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren, minder of geen licht in ogen kunnen verdragen, kleurenblindheid, oogaandoeningen, halo's zien, nachtblindheid, beweging van het zicht zodra het hoofd wordt bewogen, lichtflikkeringen zien, visuele aura, verminderd scherpzien, helderheid gezichtsvermogen, uitval van een deel van het gebruikelijke gezichtsveld, vlekken voor de ogen)
- Koorts
- Huiduitslag
- Misselijkheid, braken, diarree
- Hoofdpijn
- Zwelling van de extremiteiten
- Buikpijn
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Verhoogde leverenzymen

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden

- Ontsteking van de neusbijholten, ontstoken tandvlees, rillingen, zwakte
- Lage aantallen, waaronder ernstige gevallen, van bepaalde soorten rode (soms immuungerelateerd) en/of witte bloedcellen (soms met koorts), lage aantallen van cellen die bloedplaatjes genoemd worden en die het bloed helpen stollen
- Lage bloedsuiker, laag kaliumgehalte in het bloed, laag natriumgehalte in het bloed
- Angst, depressie, verwardheid, agitatie, slapeloosheid, hallucinaties
- Epileptische aanvallen, trillen of ongecontroleerde spierbewegingen, tintelingen of abnormaal gevoel van de huid, verhoogde spierspanning, slaperigheid, duizeligheid
- Bloeding in het oog
- Hartritme problemen, waaronder zeer snelle hartslag, zeer langzame hartslag, flauwvallen
- Lage bloeddruk, ontsteking van een bloedvat (mogelijk geassocieerd met de vorming van een bloedstolsel)
- Acute ademhalingsmoeilijkheden, pijn ter hoogte van de borst, zwelling van het aangezicht (mond, lippen en rondom de ogen), vochtophoping in de longen
- Obstipatie, indigestie, ontsteking van de lippen
- Geelzucht, ontsteking van de lever en leverletsel
- Huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaarvorming en loslaten van de huid, gekenmerkt door een plat, rood gebied op de huid dat met kleine, samenvloeiende bobbel is bedekt, roodheid van de huid
- Jeuk
- Haaruitval
- Rugpijn
- Nierfalen, bloed in de urine, veranderingen in nierfunctietesten

Soms: kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden

- Griepachtige symptomen, irritatie en ontsteking van het maagdarmkanaal, ontsteking van het maagdarmkanaal met als resultaat antibioticumgerelateerde diarree, ontsteking van de lymfevaten Ontsteking van het dunne weefsel dat de binnenwand van de buik en de organen in de buik bekleedt
- Vergrote lymfeklieren (soms pijnlijk), uitvallen van het bloedvormende beenmerg, verhoogde aantallen eosinofielen
- Verminderde werking van de bijnier, te langzaam werkende schildklier
- Abnormale hersenfunctie, Parkinson-achtige symptomen, zenuwbeschadiging die leidt tot een verdoofd gevoel, pijn, tintelingen of brandend gevoel in handen of voeten
- Evenwichts- of coördinatieproblemen
- Zwelling van de hersenen
- Dubbel zien, ernstige oogaandoeningen, inclusief pijn en ontsteking van de ogen en oogleden, abnormale oogbeweging, beschadiging van de oogzenuw die leidt tot verminderd gezichtsvermogen, papiloedeem
- Verminderde gevoeligheid voor aanraking
- Abnormale smaakbeleving
- Moeilijkheden met horen, oorsuizen, duizeligheid
- Ontsteking van bepaalde interne organen (pancreasen twaalfvingerige darm), zwelling en ontsteking van de tong
- Vergrote lever, leverfalen, ziekte van de galblaas, galstenen
- Gewrichtsontsteking, ontsteking van de aderen onder de huid (wat gepaard kan gaan met vorming van een bloedprop)
- Nierontsteking, eiwit in de urine, nierschade
- Zeer snelle hartslag of overgeslagen hartslagen, soms met onregelmatige elektrische impulsen
- Abnormaal elektrocardiogram (ECG)
- Verhoogd cholersterolgehalte in het bloed, verhoogd ureum gehalte in het bloed
- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder een levensbedreigende huidaandoening die pijnlijke blaren en zweren op de huid en slijmvliezen, met name in de mond, veroorzaakt, ontsteking van de huid, netelroos, zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon, roodheid en irritatie van de huid, rode of paarse verkleuring van de huid die door een lage bloedplaatjeswaarde veroorzaakt kan zijn, eczeem
- Reactie op de infuusplaats
- Allergische reactie of bovenmatige immunreactie

Zelden: kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden

- Overactieve schildklier
- Achteruitgaan van functioneren van de hersenen als ernstige complicatie van leverziekte
- Verlies van het merendeel van de vezels in de oogzenuw, vertroebeling van het hoornvlies, onwillekeurige bewegingen van het oog
- Bulleuze lichtgevoeligheid
- Een afwijking waarbij het immuunsysteem van het lichaam delen van het perifere zenuwstelsel aanvalt
- Hartritme- of geleidingsproblemen (soms levensbedreigend)
- Levensbedreigende allergische reactie
- Aandoening van het bloedstollingssysteem
- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder snelle zwelling (oedeem) van de huid, het onderhuids weefsel, slijmvlies en weefsels onder het slijmvlies, jeukende of pijnlijke stukken dikke, rode huid met zilverkleurige huidschubben, irritatie van de huid en slijmvliezen, levensbedreigende huidaandoening die ervoor zorgt dat grote delen van de epidermis (buitenste laag van de huid) loslaten van de huidlagen eronder
- Kleine droge schubachtige stukjes huid, soms dik met stekels of “hoorns”

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

- Zomersproeten en pigmentvlekken

Andere significante bijwerkingen waarvan de frequentie onbekend is, maar die direct aan uw arts moeten worden gemeld:

- Huidkanker
- Ontsteking van weefsel rond het bot
- Rode, schubachtige plekken of ringvormige plekken loslatende huid die een symptoom van een auto-immuunziekte kunnen zijn die cutane lupus erythematoses wordt genoemd.

Reacties tijdens de infusie (waaronder blozen (flushing), koorts, zweten, toegenomen hartslag en kortademigheid) zijn uitzonderlijk met VFEND. Uw arts kan de infusie stoppen als dit optreedt.

Aangezien VFEND schadelijk kan zijn voor de lever en de nieren, dient uw arts de werking van uw lever en nieren te controleren door middel van bloedonderzoek. Waarschuw uw arts als u maagpijn heeft of als uw ontlasting van consistentie verandert.

Er zijn gevallen gemeld van huidkanker bij patiënten die langere tijd worden behandeld met VFEND.

Kinderen ervaren vaker zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon. Als bij u of uw kind afwijkingen van de huid ontstaan, kan uw arts u naar een dermatoloog verwijzen die kan besluiten dat het voor u of uw kind belangrijk is om regelmatig voor controle te komen. Ook werden bij kinderen vaker verhoogde leverenzymen gezien.

Waarschuw uw arts wanneer één van deze bijwerkingen aanhoudt of hinderlijk is.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na de constitutie dient VFEND onmiddellijk te worden gebruikt, maar indien nodig kan de VFEND oplossing tot 24 uur bij 2 °C tot 8 °C (in de koelkast) bewaard worden. VFEND oplossing moet eerst worden verdund met een verenigbaar verdunningsmiddel alvorens het als infuus gebruikt wordt (zie het einde van de bijsluiter voor verdere informatie).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is voriconazol.

- De andere stof in dit middel is natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine.

Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol overeenkomend met een oplossing van 10 mg/ml wanneer deze oplossing wordt bereid door uw ziekenhuisapotheker of verpleegkundige zoals aangegeven (zie het einde van deze bijsluiter voor verdere informatie).

Hoe ziet VFEND eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

VFEND wordt geleverd als poeder voor oplossing voor infusie in glazen injectieflacons voor éénmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, België.

Fabrikant

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrijk.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België /Belgique /Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL

filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

тел.: +3592 970 43 33

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: +356 21 22 01 74

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH

Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6785 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Informatie over reconstitutie en verdunning

- Het VFEND poeder voor oplossing voor infusie moet eerst met 19 ml water voor injecties, of met 19 ml, 9 mg/ml (0,9%), natriumchloride voor infusie gereconstitueerd worden teneinde een extraheerbaar volume van 20 ml helder concentraat te verkrijgen, dat 10 mg/ml voriconazol bevat.
- Gooi de VFEND injectieflacon weg als het vacuüm het verdunningsmiddel niet in de injectieflacon trekt.
- Het wordt aanbevolen een standaard (niet-automatische) spuit van 20 ml te gebruiken om er zeker van te zijn dat de exacte hoeveelheid (19,0 ml) water voor injecties, of 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor infusie wordt gebruikt.
- Vervolgens wordt het vereiste volume van het gereconstitueerde concentraat toegevoegd aan een aanbevolen verenigbaar verdunningsmiddel uit onderstaande lijst om een uiteindelijke VFEND oplossing te verkrijgen die 0,5 tot 5 mg/ml voriconazol bevat.

- Het zo verkregen product is slechts voor éénmalig gebruik en iedere niet gebruikte oplossing dient te worden vernietigd. Slechts heldere oplossingen die geen deeltjes bevatten mogen worden gebruikt.
- Niet geschikt voor toediening als bolusinjectie.
- Voor de bewaarcondities zie rubriek 5. 'Hoe bewaart u VFEND'.

Vereiste volumes van het VFEND concentraat à 10 mg/ml

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

Voriconazol is een steriel lyofilisaat zonder conserveermiddelen voor éénmalig gebruik. Uit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing dan ook onmiddellijk gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik. De bewaartijd mag in principe niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Verenigbare verdunningsmiddelen:

De gereconstitueerde oplossing kan verdund worden met:

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

De verenigbaarheid van VFEND met andere verdunningsmiddelen dan de expliciet hierboven vermelde verdunningsmiddelen (of hieronder vermeld bij 'Onverenigbaarheden') is niet bekend.

Onverenigbaarheden:

VFEND mag niet gelijktijdig toegediend worden in dezelfde lijn of canule samen met andere geneesmiddelen met inbegrip van parenterale voeding (bijv. Aminofusin 10% Plus).

Infusies van bloedproducten mogen niet gelijktijdig met VFEND gebeuren.

Infusie van totale parenterale voeding kan gelijktijdig met VFEND gebeuren, maar niet in dezelfde lijn of canule.

VFEND mag niet verdund worden met een 4,2% natriumbicarbonaatinfusievloeistof.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

VFEND 200 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie Voriconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is VFEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
7. Hoe bewaart u dit middel?
8. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is VFEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

VFEND bevat de werkzame stof voriconazol. VFEND is een antischimmelmiddel. Het doodt de infectieveroorzakende schimmels of blokkeert de groei ervan.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten (volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar) met:

- invasieve aspergillose (een schimmelinfectie die veroorzaakt wordt door *Aspergillus sp.*)
- candidemie (een andere schimmelinfectie, die veroorzaakt wordt door *Candida sp.*) bij niet-neutropenische patiënten (patiënten zonder een abnormaal lage hoeveelheid witte bloedcellen)
- ernstige invasieve *Candida sp.*-infecties wanneer de schimmel resistent is tegen fluconazol (een ander antischimmelmiddel)
- ernstige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door *Scedosporium sp.* of *Fusarium sp.* (twee verschillende schimmelsoorten).

VFEND is bedoeld voor patiënten met verslechtering van, mogelijk levensbedreigende, schimmelinfecties.

Preventie van schimmelinfecties bij hoog risico ontvangers van een beenmergtransplantatie.

Dit geneesmiddel mag uitsluitend gebruikt worden onder toezicht van een arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Het is heel belangrijk dat u uw arts of apotheker inlicht indien u andere geneesmiddelen gebruikt of gebruikt heeft, zelfs als het geneesmiddelen betreft die u zonder recept kunt krijgen of kruidengeneesmiddelen.

De geneesmiddelen uit de onderstaande lijst mogen niet ingenomen worden terwijl u met VFEND wordt behandeld:

- Terfenadine (gebruikt bij allergie)
- Astemizol (gebruikt bij allergie)
- Cisapride (gebruikt bij maagproblemen)
- Pimozide (gebruikt bij de behandeling van psychische aandoeningen)
- Kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag)
- Rifampicine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose)
- Efavirenz (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van eenmaal daags 400 mg en hoger
- Carbamazepine (gebruikt bij de behandeling van epileptische aanvallen)
- Fenobarbital (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en epileptische aanvallen)
- Ergotamine-alkaloïden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine; gebruikt bij migraine)
- Sirolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van tweemaal daags 400 mg of meer
- Sint-janskruid (kruidensupplement)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u een allergische reactie hebt gehad op andere azolen.
- u lijdt of ooit geleden hebt aan een leveraandoening. Indien u een leveraandoening hebt, kan uw arts u een lagere dosis VFEND voorschrijven. Tijdens de behandeling met VFEND dient uw arts ook de functie van uw lever te controleren door middel van bloedonderzoek.
- bekend is dat u cardiomyopathie, een onregelmatige hartslag, een trage hartwerking hebt of een afwijking op het electrocardiogram (ECG) vertoont die “verlengd QTc-syndroom” wordt genoemd.

Vermijd alle zonlicht en blootstelling aan de zon tijdens uw behandeling. Het is belangrijk aan de zon blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF) te gebruiken omdat een verhoogde gevoeligheid van de huid voor UV stralen van de zon kan optreden. Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor kinderen.

Tijdens uw behandeling met VFEND:

- moet u het uw arts onmiddellijk vertellen als u:
 - zonnebrand
 - ernstige huiduitslag of blaren
 - botpijn krijgt

Als u de bovengenoemde huid-aandoeningen krijgt, kan uw arts u doorverwijzen naar een dermatoloog, die na het consult kan beslissen dat het voor u van belang is om regelmatig voor controle terug te komen. Er bestaat een kleine kans dat bij langdurig gebruik van VFEND huidkanker kan ontstaan.

Uw arts dient de functie van uw lever en nieren te controleren door middel van bloedonderzoek.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

VFEND mag niet gegeven worden aan kinderen jonger dan 2 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast VFEND nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen, wanneer ze samen met VFEND worden ingenomen, de werking van VFEND beïnvloeden, of omgekeerd, kan VFEND hun werking beïnvloeden.

Vertel uw arts als u het volgende geneesmiddel inneemt, omdat gelijktijdige behandeling met VFEND indien mogelijk vermeden moet worden:

- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van tweemaal daags 100 mg

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat gelijktijdige behandeling met VFEND indien mogelijk vermeden moet worden en een dosisaanpassing van voriconazol nodig kan zijn:

- Rifabutine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose). Als u al behandeld wordt met rifabutine moet uw bloed gecontroleerd worden en moet u gecontroleerd worden op bijwerkingen van rifabutine.
- Fenytoïne (gebruikt bij de behandeling van epilepsie). Als u al behandeld wordt met fenytoïne dient de concentratie van fenytoïne in uw bloed gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met VFEND en kan uw dosis worden aangepast.

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat een dosisaanpassing of controle nodig kan zijn om te zien of de geneesmiddelen en/of VFEND nog steeds het gewenste effect hebben:

- Warfarine en andere anticoagulantia (bijv. fenprocoumon, acenocoumarol; gebruikt om de bloedstolling te vertragen)
- Ciclosporine (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Tacrolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide en glyburide) (gebruikt bij de behandeling van suikerziekte)
- Statinen (bijv. atorvastatine, simvastatine) (gebruikt om het cholesterolgehalte te verlagen)
- Benzodiazepinen (bijv. midazolam, triazolam) (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en stress)
- Omeprazol (gebruikt bij de behandeling van zweren in het spijsverteringsstelsel)
- Orale anticonceptiemiddelen (als u VFEND inneemt terwijl u orale anticonceptiemiddelen gebruikt, kunnen bijwerkingen als misselijkheid en menstratiestoornissen optreden)
- Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) (gebruikt bij de behandeling van kanker)
- Indinavir en andere HIV-proteaseremmers (gebruikt bij de behandeling van HIV)
- Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (bijv. efavirenz, delavirdine en nevirapine) (gebruikt bij de behandeling van HIV) (sommige dosissen efavirenz kunnen NIET gelijktijdig met VFEND ingenomen worden)
- Methadon (gebruikt bij de behandeling van heroïneverslaving)
- Alfentanil en fentanyl en andere kortwerkende opiaten zoals sufentanil (pijnstillers die gebruikt worden bij operatieve ingrepen)
- Oxycodon en andere langwerkende opiaten zoals hydrocodon (gebruikt bij matige tot ernstige pijn)
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. ibuprofen, diclofenac) (gebruikt bij de behandeling van pijn en ontstekingen)
- Fluconazol (gebruikt bij schimmelinfecties)
- Everolimus (gebruikt bij de behandeling van gevorderde nierkanker en bij patiënten die een transplantatie ondergaan).

Zwangerschap en borstvoeding

VFEND mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts dit nodig acht. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een doeltreffend anticonceptiemiddel te gebruiken. Waarschuw uw arts onmiddellijk wanneer u zwanger wordt terwijl u met VFEND wordt behandeld.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het kan voorkomen dat u door het gebruik van VFEND niet meer helder ziet of dat u onaangenaam gevoelig voor licht wordt. Als dit zich voordoet, bestuur dan geen auto, gebruik geen gereedschap en bedien geen machines. Waarschuw uw arts als u dit ondervindt.

VFEND bevat natrium

Elke injectieflacon met VFEND bevat 217,6 mg natrium per injectieflacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal uw dosering bepalen aan de hand van uw gewicht en het soort infectie waaraan u lijdt. Uw arts kan uw dosering veranderen afhankelijk van uw toestand.

De aanbevolen dosering bij volwassenen (ook bij ouderen) is:

	Intraveneus
Dosis voor de eerste 24 uur (Oplaaddosis)	6 mg/kg om de 12 uur gedurende de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	4 mg/kg tweemaal per dag

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling, kan uw arts de dagelijkse dosering verlagen tot 3 mg/kg tweemaal per dag.

De arts kan besluiten de dosis te verminderen indien u lichte tot matige cirrhosis heeft.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosering bij kinderen en tieners is:

	Intraveneus	
	Kinderen van 2 tot jonger dan 12 jaar en tieners van 12 tot en met 14 jaar die minder wegen dan 50 kg	Tieners van 12 tot en met 14 jaar met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer, en alle tieners ouder dan 14 jaar
Dosis voor de eerste 24 uur (Oplaaddosis)	9 mg/kg om de 12 uur, gedurende de eerste 24 uur	6 mg/kg om de 12 uur, gedurende de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	8 mg/kg tweemaal daags	4 mg/kg tweemaal daags

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts de dagelijkse dosering verhogen of verlagen.

VFEND poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie wordt door uw ziekenhuisapotheker of uw verpleegkundige klaargemaakt en op de juiste concentratie gebracht (zie het einde van deze bijsluiters voor verdere informatie).

Dit geneesmiddel wordt u toegediend via een intraveneus infuus (in een ader) met een maximale snelheid van 3 mg per kg per uur gedurende 1 tot 3 uur.

Als u of uw kind VFEND gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen, kan uw arts stoppen met het toedienen van VFEND als u of uw kind bijwerkingen krijgt die met de behandeling samenhangen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Aangezien dit geneesmiddel wordt toegediend onder nauwlettend medisch toezicht, is het onwaarschijnlijk dat een dosis zou worden vergeten. Waarschuw echter uw arts of apotheker wanneer u vermoedt dat men een dosis is vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De behandeling met VFEND moet zolang voortgezet worden als uw arts nodig acht, hoewel de behandeling met VFEND poeder voor oplossing voor infusie niet langer dan 6 maanden mag duren.

Patiënten met een verzwakt immuunsysteem of patiënten met moeilijk te behandelen infecties kunnen een langdurige behandeling nodig hebben om te voorkomen dat de infectie opnieuw optreedt. Wanneer uw toestand verbetert, kan het zijn dat men van een intraveneus infuus overschakelt op tabletten.

Nadat de behandeling met VFEND door uw arts is stopgezet, zou u daarvan normaal gesproken niets moeten merken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als er al bijwerkingen zijn, zijn deze meestal licht en van voorbijgaande aard. Sommige

bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en medische behandeling vereisen.

Ernstige bijwerkingen – Stop met het nemen van VFEND en ga onmiddellijk naar een arts

- Huiduitslag
- Geelzucht; veranderingen in bloedonderzoek naar leverfunctie
- Pancreatitis

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden

- Visuele stoornissen (verandering in gezichtsvermogen, met inbegrip van wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren, minder of geen licht in ogen kunnen verdragen, kleurenblindheid, oogaandoeningen, halo's zien, nachtblindheid, beweging van het zicht zodra het hoofd wordt bewogen, lichtflikkeringen zien, visuele aura, verminderd scherpzien, helderheid gezichtsvermogen, uitval van een deel van het gebruikelijke gezichtsveld, vlekken voor de ogen)
- Koorts
- Huiduitslag
- Misselijkheid, braken, diarree
- Hoofdpijn
- Zwelling van de extremiteiten
- Buikpijn
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Verhoogde leverenzymen

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden

- Ontsteking van de neusbijholten, ontstoken tandvlees, rillingen, zwakte
- Lage aantallen, waaronder ernstige gevallen, van bepaalde soorten rode (soms immuungerelateerd) en/of witte bloedcellen (soms met koorts), lage aantallen van cellen die bloedplaatjes genoemd worden en die het bloed helpen stollen
- Lage bloedsuiker, laag kaliumgehalte in het bloed, laag natriumgehalte in het bloed
- Angst, depressie, verwardheid, agitatie, slapeloosheid, hallucinaties
- Epileptische aanvallen, trillen of ongecontroleerde spierbewegingen, tintelingen of abnormaal gevoel van de huid, verhoogde spierspanning, slaperigheid, duizeligheid
- Bloeding in het oog
- Hartritme problemen, waaronder zeer snelle hartslag, zeer langzame hartslag, flauwvallen
- Lage bloeddruk, ontsteking van een bloedvat (mogelijk geassocieerd met de vorming van een bloedstolsel)
- Acute ademhalingsmoeilijkheden, pijn ter hoogte van de borst, zwelling van het aangezicht (mond, lippen en rondom de ogen), vochtophoping in de longen
- Obstipatie, indigestie, ontsteking van de lippen
- Geelzucht, ontsteking van de lever en leverletsel
- Huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaarvorming en loslaten van de huid, gekenmerkt door een plat, rood gebied op de huid dat met kleine, samenvloeiende bobbel is bedekt, roodheid van de huid
- Jeuk
- Haaruitval
- Rugpijn
- Nierfalen, bloed in de urine, veranderingen in nierfunctietesten

Soms: kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden

- Griepachtige symptomen, irritatie en ontsteking van het maagdarmkanaal, ontsteking van het maagdarmkanaal met als resultaat antibioticumgerelateerde diarree, ontsteking van de lymfevaten
- Ontsteking van het dunne weefsel dat de binnenwand van de buik en de organen in de buik bekleedt
- Vergrote lymfeklieren (soms pijnlijk), uitvallen van het bloedvormende beenmerg, verhoogde aantallen eosinofielen
- Verminderde werking van de bijnier, te langzaam werkende schildklier
- Abnormale hersenfunctie, Parkinson-achtige symptomen, zenuwbeschadiging die leidt tot een verdoofd gevoel, pijn, tintelingen of brandend gevoel in handen of voeten
- Evenwichts- of coördinatieproblemen
- Zwelling van de hersenen
- Dubbel zien, ernstige oogaandoeningen inclusief pijn en ontsteking van de ogen en oogleden, abnormale oogbeweging, beschadiging van de oogzenuw die leidt tot verminderd gezichtsvermogen, papiloedeem
- Verminderde gevoeligheid voor aanraking
- Abnormale smaakbeleving.
- Moeilijkheden met horen, oorsuizen, duizeligheid
- Ontsteking van bepaalde interne organen (pancreas en twaalfvingerige darm), zwelling en ontsteking van de tong
- Vergrote lever, leverfalen, ziekte van de galblaas, galstenen
- Gewrichtsontsteking, ontsteking van de aderen onder de huid (wat gepaard kan gaan met vorming van een bloedprop)
- Nierontsteking, eiwit in de urine, nierschade
- Zeer snelle hartslag of overgeslagen hartslagen, soms met onregelmatige elektrische impulsen
- Abnormaal electrocardiogram (ECG)
- Verhoogd cholesterolgehalte in het bloed, verhoogd ureumgehalte in het bloed
- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder een levensbedreigende huidaandoening die pijnlijke blaren en zweren op de huid en slijmvliesen, met name in de mond, veroorzaakt, ontsteking van de huid, netelroos, zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon, roodheid en irritatie van de huid, rode of paarse verkleuring van de huid die door een lage bloedplaatjeswaarde veroorzaakt kan zijn, eczeem
- Reactie op de infuusplaats
- Allergische reactie of bovenmatige immunreactie

Zelden: kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden

- Overactieve schildklier
- Achteruitgaan van functioneren van de hersenen als ernstige complicatie van leverziekte
- Verlies van het merendeel van de vezels in de oogzenuw, vertroebeling van het hoornvlies, onwillekeurige bewegingen van het oog
- Bulleuze lichtgevoeligheid
- Een afwijking waarbij het immuunsysteem van het lichaam delen van het perifere zenuwstelsel aanvalt
- Hartritme- of geleidingsproblemen (soms levensbedreigend)
- Levensbedreigende allergische reactie
- Aandoening van het bloedstollingssysteem
- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder snelle zwelling (oedeem) van de huid, het onderhuids weefsel, slijmvlies en weefsels onder het slijmvlies, jeukende of pijnlijke stukken dikke, rode huid met zilverkleurige huidschubben, irritatie van de huid en slijmvliesen, levensbedreigende huidaandoening die ervoor zorgt dat grote delen van de epidermis (buitenste laag van de huid) loslaten van de huidlagen eronder
- Kleine droge schubachtige stukjes huid, soms dik met stekels of “hoorns”

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

- Zomersproeten en pigmentvlekken

Andere significante bijwerkingen waarvan de frequentie onbekend is, maar die direct aan uw arts moeten worden gemeld:

- Huidkanker
- Ontsteking van weefsel rond het bot
- Rode, schubachtige plekken of ringvormige plekken loslatende huid die een symptoom van een auto-immuunziekte kunnen zijn die cutane lupus erythematoses wordt genoemd

Reacties tijdens de infusie (waaronder blozen (flushing), koorts, zweten, toegenomen hartslag en kortademigheid) zijn uitzonderlijk met VFEND. Uw arts kan de infusie stoppen als dit optreedt.

Aangezien VFEND schadelijk kan zijn voor de lever en de nieren, dient uw arts de werking van uw lever en nieren te controleren door middel van bloedonderzoek. Waarschuw uw arts als u maagpijn heeft of als uw ontlasting van consistentie verandert.

Er zijn gevallen gemeld van huidkanker bij patiënten die langere tijd worden behandeld met VFEND.

Kinderen ervaren vaker zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon. Als bij u of uw kind afwijkingen van de huid ontstaan, kan uw arts u naar een dermatoloog verwijzen die kan besluiten dat het voor u of uw kind belangrijk is om regelmatig voor controle te komen. Ook werden bij kinderen vaker verhoogde leverenzymen gezien.

Waarschuw uw arts wanneer één van deze bijwerkingen aanhoudt of hinderlijk is.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Nadat het poeder in de injectieflacon is gereconstitueerd, dient VFEND onmiddellijk te worden gebruikt, maar indien nodig kan de VFEND oplossing met de infuuszak tot 24 uur bij 2 °C tot 8 °C (in de koelkast) bewaard worden. Gereconstitueerd VFEND concentraat moet verder worden verdund in de infuuszak met natriumchloride (0,9%) oplossing voor infusie alvorens het als infuus gebruikt wordt. De zak met het gereconstitueerd en verdund VFEND dient onmiddellijk te worden gebruikt, maar kan indien nodig tot 24 uur bij 2°C-8°C (in de koelkast) of bij kamertemperatuur bewaard worden. (Zie het einde van de bijsluiters voor verdere informatie).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is voriconazol.
- De andere stof in dit middel is natriumsulfobutyletherbèta-cyclodextrine.

Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol overeenkomend met een oplossing van 10 mg/ml wanneer deze oplossing wordt bereid door uw ziekenhuisapotheker of verpleegkundige zoals aangegeven (zie het einde van deze bijsluiter voor verdere informatie).

Elke zak bevat 50 ml natriumchloride 0,9% in water voor injecties.

Hoe ziet VFEND eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

VFEND poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie wordt geleverd als een toedieningsset met daarin:

- VFEND poeder voor oplossing voor infusie in glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik.
- VFEND oplosmiddel voor oplossing voor infusie in een steriele polypropyleen infuuszak met buitenverpakking voor eenmalig gebruik.
- Een steriele spuit voor eenmalig gebruik.
- Een steriele injectieflaconadaptor voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, België.

Fabrikant

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrijk.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België /Belgique /Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
тел.: +3592 970 43 33

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21 22 01 74

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Vereiste volumes van het VFEND concentraat à 10 mg/ml

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

VFEND is een steriel lyofilisaat zonder conserveermiddelen voor eenmalig gebruik. Uit microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing dan ook onmiddellijk gebruikt te worden.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden van de gereconstitueerde injectieflacon voorafgaand aan het gebruik. De bewaartijd mag in principe niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Onverenigbaarheden:

VFEND mag niet gelijktijdig toegediend worden in dezelfde lijn of canule samen met andere geneesmiddelen met inbegrip van parenterale voeding (bijv. Aminofusin 10% Plus).

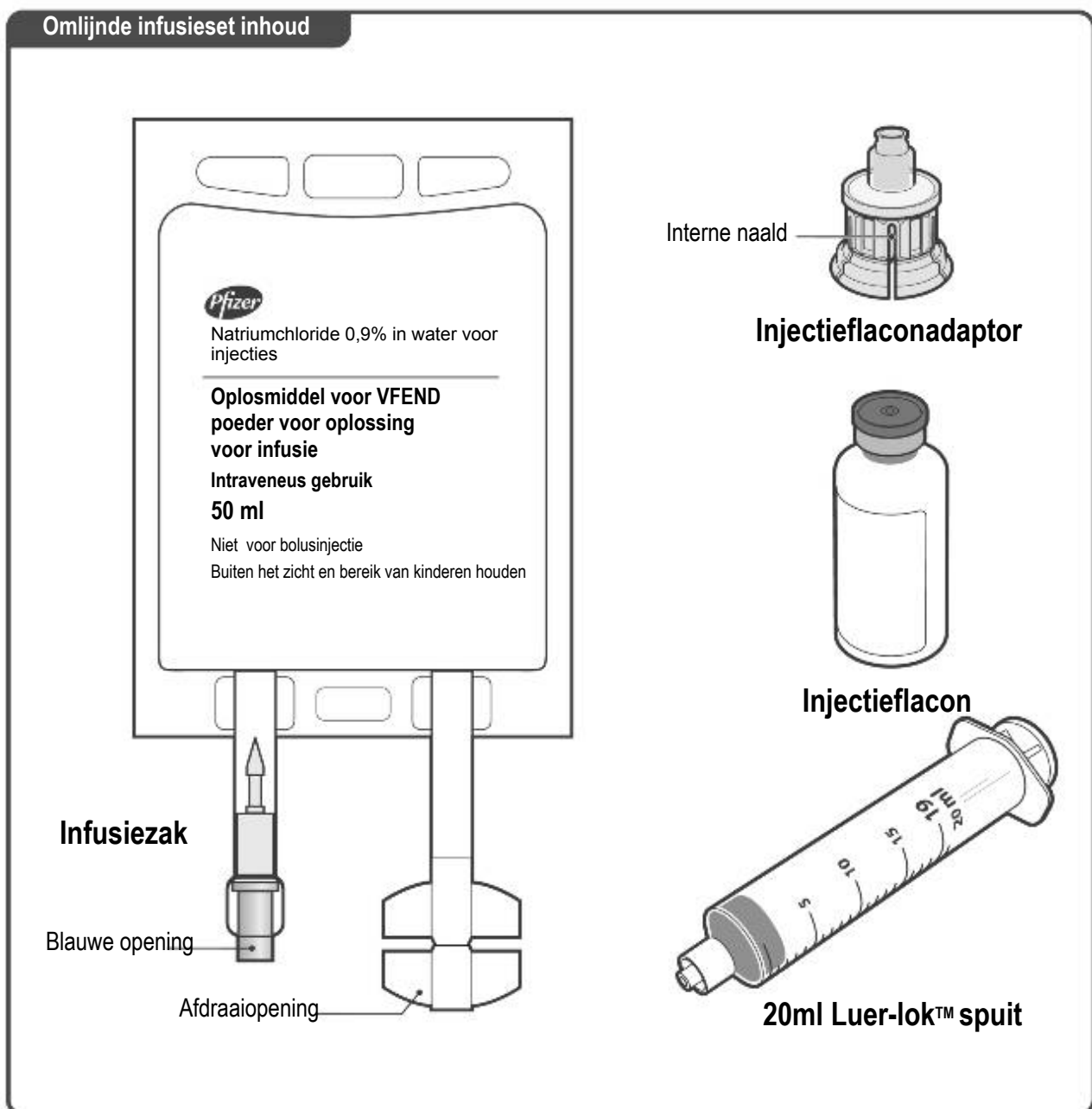
Infusies van bloedproducten mogen niet gelijktijdig met VFEND gebeuren.

Infusie van totale parenterale voeding kan gelijktijdig met VFEND gebeuren, maar niet in dezelfde lijn of canule.

VFEND mag niet verdund worden met een 4,2% natriumbicarbonaatinfusievloeistof.

Gebruiksaanwijzing set:

VFEND Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

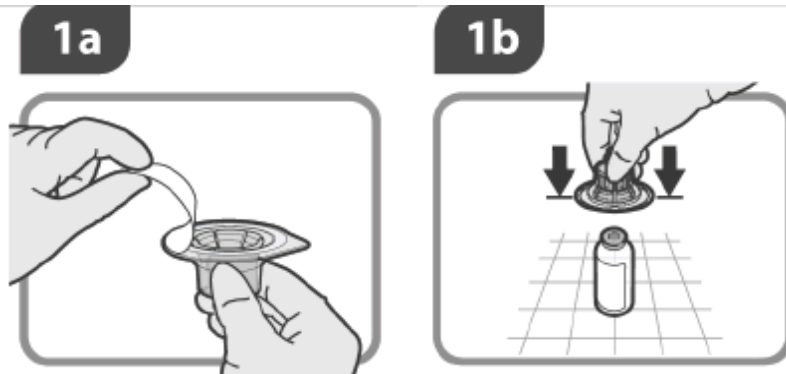


Essentiële instructies voor veilig en effectief gebruik van de infusieset

Tijdens de bereiding van de set dienen aseptische procedures te worden gevolgd
De zak moet worden omgekeerd wanneer het gereconstitueerd voriconazol wordt toegevoegd

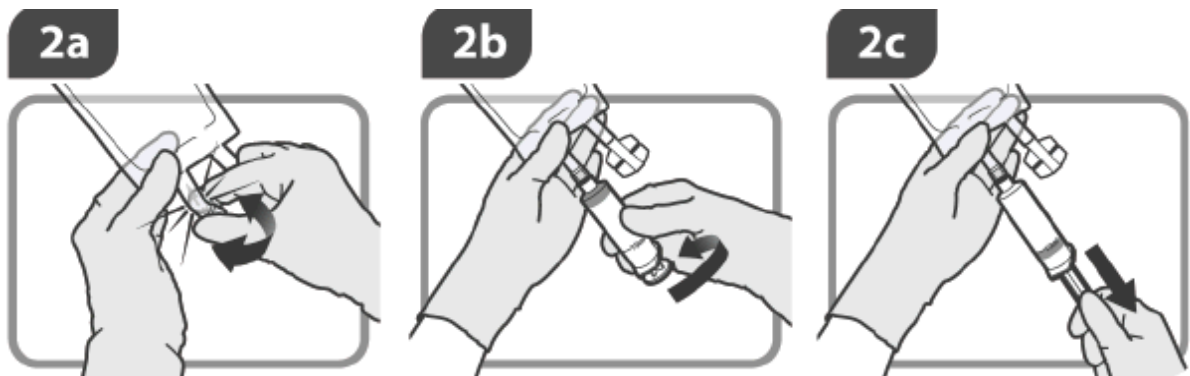
Stap 1

- 1a** Verwijder de verzegeling van de injectieflaconadapter. Verwijder de houder niet.
- 1b** Verwijder ter voorbereiding van de IV-injectieflacon voor de reconstitutie de plastic dop van de injectieflacon en veeg de bovenkant af met een antiseptisch doekje. Plaats de injectieflacon op een vlak oppervlak. Let erop dat de interne naald van de injectieflaconadapter in het midden van het injectieflaconmembraan zit en druk de adapter stevig op de injectieflacon totdat deze op zijn plaats klikt.



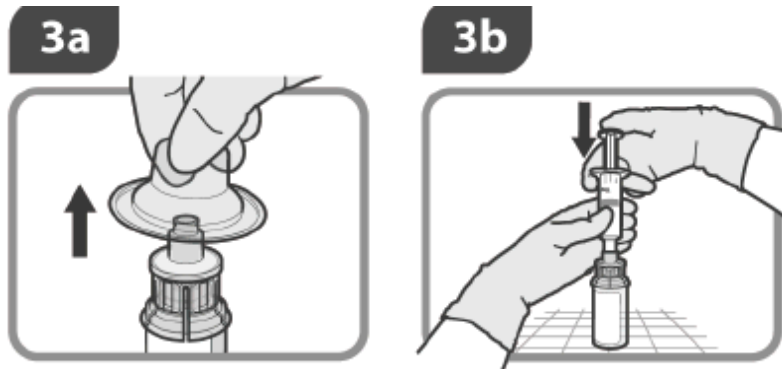
Stap 2

- 2a** Breek de blauwe opening open. Buig de buitenste buis onder een hoek van 90° naar beide kanten om er zeker van te zijn dat deze volledig is afgebroken.
- 2b** Druk de zuiger volledig omlaag. Duw en draai de spuit stevig op de blauwe opening.
- 2c** Zuig exact 19 ml oplossing op en draai de spuit los.



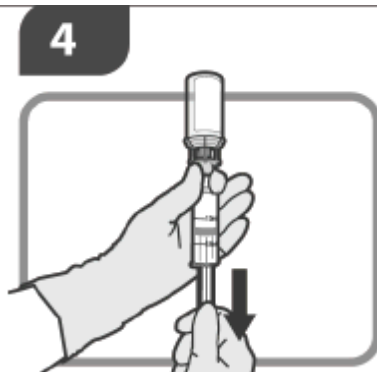
Stap 3

- 3a** Verwijder de houder van de adapter van de injectieflaconadapter en gooi deze weg.
- 3b** Draai de spuit op de injectieflaconadapter. Houd de injectieflacon rechtop en leeg de spuit in de injectieflacon.
- 3c** Draai de injectieflacon voorzichtig rond totdat al het poeder is opgelost. Inspecteer de injectieflacon. Als er nog vaste deeltjes te zien zijn, nogmaals ronddraaien en opnieuw inspecteren.



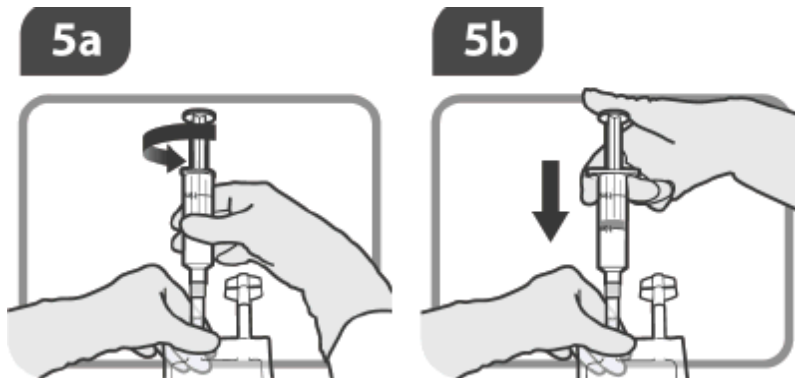
Stap 4

- 4** Keer de injectieflacon voorzichtig om. Zuig langzaam het vereiste volume van de oplossing op. Het is mogelijk dat de ontluchting geblokkeerd is als er grote hoeveelheden lucht of geneesmiddel worden geïnjecteerd wanneer de injectieflacon wordt omgekeerd. Als dat het geval is, de injectieflacon rechtop zetten en de zuiger omhoog trekken in de spuit. Zodra het probleem is opgelost, verdergaan volgens de aanwijzingen. Draai de spuit los en gooi de injectieflaconadapter en de injectieflacon weg.



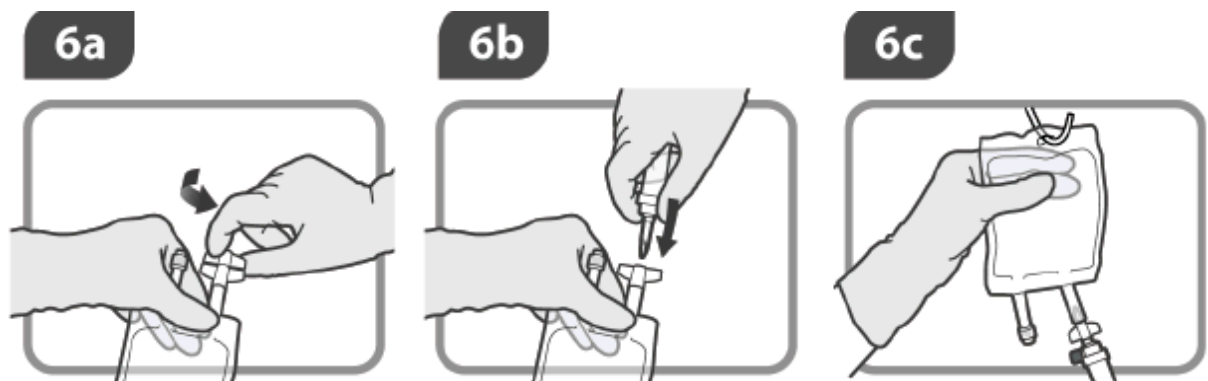
Stap 5

- 5a Keer de infuuszak om en draai de spuit op de blauwe opening.
- 5b Leeg de spuit in de zak. Verwijder de spuit. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig. Als er vaste deeltjes te zien zijn, de infuuszak afvoeren.



Stap 6

- 6a Keer de infuuszak om. Open de afdraaibare opening.
- 6b Houd de infuuszak omgekeerd en sluit de infuuslijn aan.
- 6c Prime de infuuslijn volgens de richtlijnen van de fabrikant. Hang de infuuszak op.



Stap 7

- 7a Bevestig de infuuslijn aan de injectieplaats van de patiënt. **Stel de infuussnelheid nauwkeurig in.**
- 7b Zodra de infuustoediening aan de patiënt begint, niet met de hand in de zak knijpen, want dit kan de dosistoediening aan de patiënt verstoren en kan ertoe leiden dat lucht de infuuslijn binnendringt.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

VFEND 40 mg/ml poeder voor orale suspensie Voriconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is VFEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is VFEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

VFEND bevat de werkzame stof voriconazol. VFEND is een antischimmelmiddel. Het doodt de infectieveroorzakende schimmels of blokkeert de groei ervan.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten (volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar) met:

- invasieve aspergillose (een schimmelinfectie die veroorzaakt wordt door *Aspergillus sp.*)
- candidemie (een andere schimmelinfectie, die veroorzaakt wordt door *Candida sp.*) bij niet-neutropenische patiënten (patiënten zonder een abnormaal lage hoeveelheid witte bloedcellen)
- ernstige invasieve *Candida sp.*-infecties wanneer de schimmel resistent is tegen fluconazol (een ander antischimmelmiddel)
- ernstige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door *Scedosporium sp.* of *Fusarium sp.* (twee verschillende schimmelsoorten).

VFEND is bedoeld voor patiënten met verslechtering van, mogelijk levensbedreigende, schimmelinfecties.

Preventie van schimmelinfecties bij hoog risico ontvangers van een beenmergtransplantatie .

Dit geneesmiddel mag uitsluitend gebruikt worden onder toezicht van een arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Het is heel belangrijk dat u uw arts of apotheker inlicht indien u andere geneesmiddelen gebruikt of gebruikt heeft, zelfs als het geneesmiddelen betreft die u zonder recept kunt krijgen of kruidengeneesmiddelen.

De geneesmiddelen uit onderstaande lijst mogen niet worden ingenomen terwijl u met VFEND wordt behandeld:

- Terfenadine (gebruikt bij allergie)
- Astemizol (gebruikt bij allergie)
- Cisapride (gebruikt bij maagproblemen)
- Pimozide (gebruikt bij de behandeling van psychische aandoeningen)
- Kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag)
- Rifampicine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose)
- Efavirenz (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van eenmaal daags 400 mg en hoger
- Carbamazepine (gebruikt bij de behandeling van epileptische aanvallen)
- Fenobarbital (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en epileptische aanvallen)
- Ergotamine-alkaloïden (bijv. ergotamine, dihydroergotamine; gebruikt bij migraine)
- Sirolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in dosissen van tweemaal daags 400 mg of meer
- Sint-janskruid (kruidensupplement)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als:

- u een allergische reactie hebt gehad op andere azolen.
- u lijdt of ooit geleden hebt aan een leveraandoening. Indien u een leveraandoening hebt, kan uw arts u een lagere dosis VFEND voorschrijven. Tijdens de behandeling met VFEND dient uw arts ook de functie van uw lever te controleren door middel van bloedonderzoek.
- bekend is dat u cardiomyopathie, een onregelmatige hartslag, een trage hartwerking hebt of een afwijking op het elektrocardiogram (ECG) vertoont die “verlengd QTc-syndroom” wordt genoemd.

Vermijd alle zonlicht en blootstelling aan de zon tijdens uw behandeling. Het is belangrijk aan de zon blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème met een hoge zombeschermingsfactor (SPF) te gebruiken omdat een verhoogde gevoeligheid van de huid voor UV stralen van de zon kan optreden. Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor kinderen.

Tijdens uw behandeling met VFEND:

- moet u het uw arts onmiddellijk vertellen als u:
 - zonnebrand
 - ernstige huiduitslag of blaren
 - botpijn krijgt

Als u de bovengenoemde huidaandoeningen krijgt, kan uw arts u doorverwijzen naar een dermatoloog, die na het consult kan beslissen dat het voor u van belang is om regelmatig voor controle terug te komen. Er bestaat een kleine kans dat bij langdurig gebruik van VFEND huidkanker kan ontstaan.

Uw arts dient de functie van uw lever en nieren te controleren door middel van bloedonderzoek.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

VFEND mag niet gegeven worden aan kinderen jonger dan 2 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast VFEND nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen, wanneer ze samen met VFEND worden ingenomen, de werking van VFEND beïnvloeden, of omgekeerd, kan VFEND hun werking beïnvloeden.

Vertel uw arts als u het volgende geneesmiddel inneemt, omdat gelijktijdige behandeling met VFEND indien mogelijk vermeden moet worden:

- Ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV) in een dosering van tweemaal daags 100 mg

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat gelijktijdige behandeling met VFEND indien mogelijk vermeden moet worden en een dosisaanpassing van voriconazol nodig kan zijn:

- Rifabutine (gebruikt bij de behandeling van tuberculose). Als u al behandeld wordt met rifabutine moet uw bloed gecontroleerd worden en moet u gecontroleerd worden op bijwerkingen van rifabutine.
- Fenytoïne (gebruikt bij de behandeling van epilepsie). Als u al behandeld wordt met fenytoïne dient de concentratie van fenytoïne in uw bloed gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met VFEND en kan uw dosis worden aangepast.

Vertel uw arts als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt, omdat een dosisaanpassing of controle nodig kan zijn om te zien of de geneesmiddelen en/of VFEND nog steeds het gewenste effect hebben:

- Warfarine en andere anticoagulantia (bijv. fenprocoumon, acenocoumarol; gebruikt om de bloedstolling te vertragen)
- Ciclosporine (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Tacrolimus (gebruikt bij transplantatiepatiënten)
- Sulfonylureumderivaten (bijv. tolbutamide, glipizide en glyburide) (gebruikt bij de behandeling van suikerziekte)
- Statinen (bijv. atorvastatine, simvastatine) (gebruikt om het cholesterolgehalte te verlagen)
- Benzodiazepinen (bijv. midazolam, triazolam) (gebruikt bij ernstige slaapstoornissen en stress)
- Omeprazol (gebruikt bij de behandeling van zweren in het spijsverteringsstelsel)
- Orale anticonceptiemiddelen (als u VFEND inneemt terwijl u orale anticonceptiemiddelen gebruikt, kunnen bijwerkingen als misselijkheid en menstratiestoornissen optreden)
- Vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) (gebruikt bij de behandeling van kanker)
- Indinavir en andere HIV-proteaseremmers (gebruikt bij de behandeling van HIV)
- Niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (bijv. efavirenz, delavirdine en nevirapine) (gebruikt bij de behandeling van HIV) (sommige dosissen efavirenz kunnen NIET gelijktijdig met VFEND ingenomen worden)
- Methadon (gebruikt bij de behandeling van heroïneverslaving)
- Alfentanil en fentanyl en andere kortwerkende opiaten zoals sufentanil (pijnstillers die gebruikt worden bij operatieve ingrepen)
- Oxycodon en andere langwerkende opiaten zoals hydrocodon (gebruikt bij matige tot ernstige pijn)
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. ibuprofen, diclofenac) (gebruikt bij de behandeling van pijn en ontstekingen)
- Fluconazol (gebruikt bij schimmelinfecties)
- Everolimus (gebruikt bij de behandeling van gevorderde nierkanker en bij patiënten die een transplantatie ondergaan).

Zwangerschap en borstvoeding

VFEND mag niet worden ingenomen tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts dit nodig acht. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een doeltreffend anticonceptiemiddel te gebruiken. Waarschuw uw arts onmiddellijk wanneer u zwanger wordt terwijl u VFEND inneemt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het kan voorkomen dat u door het gebruik van VFEND niet meer helder ziet of dat u onaangenaam gevoelig voor licht wordt. Als dit zich voordoet, bestuur dan geen auto, gebruik geen gereedschap en bedien geen machines. Waarschuw uw arts als u dit ondervindt.

VFEND bevat sucrose

VFEND suspensie bevat 0,54 g sucrose per ml suspensie. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal uw dosering bepalen aan de hand van uw gewicht en het soort infectie waaraan u lijdt.

De aanbevolen dosering bij volwassenen (ook bij ouderen) is:

	Orale suspensie	
	Patiënten van 40 kg en zwaarder	Patiënten van minder dan 40 kg
Dosis voor de eerste 24 uur (Oplaaddosis)	400 mg (10 ml) om de 12 uur gedurende de eerste 24 uur	200 mg (5 ml) om de 12 uur gedurende de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	200 mg (5 ml) tweemaal per dag	100 mg (2,5 ml) tweemaal per dag

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling, kan uw arts de dagelijkse dosering verhogen tot 300 mg tweemaal per dag.

De arts kan besluiten de dosis te verminderen indien u lichte tot matige cirrhosis heeft.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De aanbevolen dosering bij kinderen en tieners is:

	Orale suspensie	
	Kinderen van 2 tot jonger dan 12 jaar en tieners van 12 tot en met 14 jaar die minder wegen dan 50 kg	Tieners van 12 tot en met 14 jaar met een lichaamsgewicht van 50 kg of meer, en alle tieners ouder dan 14 jaar
Dosis voor de eerste 24 uur (Oplaaddosis)	Uw behandeling zal starten met een infuus	400 mg om de 12 uur, gedurende de eerste 24 uur
Dosis na de eerste 24 uur (Onderhoudsdosis)	9 mg/kg tweemaal daags (maximale dosis van 350 mg tweemaal daags)	200 mg tweemaal daags

Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts de dagelijkse dosering verhogen of verlagen.

Neem uw suspensie steeds minstens één uur voor of twee uur na de maaltijd in.

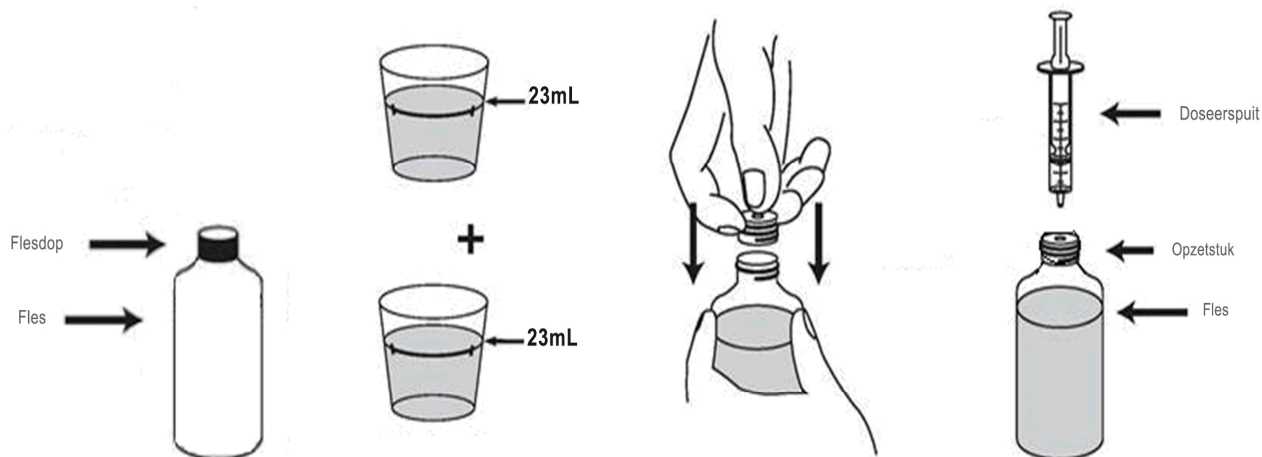
Als u of uw kind VFEND gebruikt om schimmelinfecties te voorkomen, kan uw arts stoppen met het toedienen van VFEND als u of uw kind bijwerkingen krijgt die met de behandeling samenhangen.

VFEND suspensie mag met geen enkel ander geneesmiddel worden gemengd. De suspensie mag niet verder worden verdund met water of andere vloeistoffen.

Instructies voor de bereiding van de suspensie:

Het wordt aanbevolen dat uw apotheker de VFEND suspensie voor u klaarmaakt, voordat hij deze aan u meegeeft. De VFEND suspensie is klaargemaakt als hij vloeibaar is. Als het een droog poeder blijkt te zijn, dient u de orale suspensie te bereiden volgens onderstaande instructies.

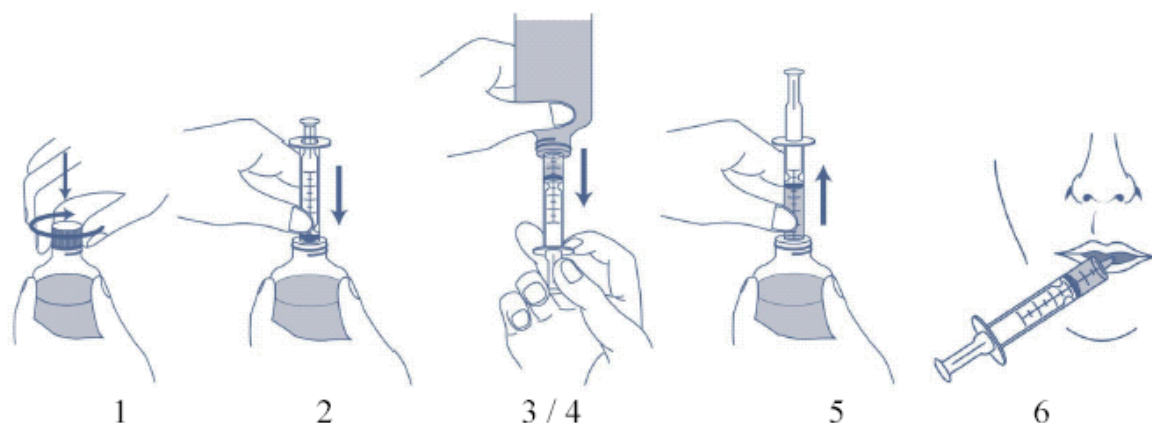
1. Tik op de fles om het poeder los te maken.
2. Verwijder de dop.
3. Voeg 2 maatbekertjes (maatbekertje in de verpakking ingesloten) water (totaal 46 ml) toe aan de fles. Vul het maatbekertje tot de bovenrand van de markeringsstreep. Giet het water vervolgens in de fles. U dient steeds een totale hoeveelheid van 46 ml water toe te voegen ongeacht de dosis die u inneemt.
4. Plaats de dop weer op de fles en schud krachtig gedurende ongeveer 1 minuut. Na bereiding dient het totaalvolume van de suspensie 75 ml te bedragen.
5. Verwijder de dop. Breng het opzetstuk aan op de flessenhals (zoals getoond wordt op de afbeelding hieronder). Het opzetstuk wordt bijgeleverd om de doseerspuit voor orale toediening (kortweg: doseerspuit) met geneesmiddel uit de fles te kunnen vullen. Zet de dop weer op de fles.
6. Noteer de uiterste gebruiksdatum van de klaargemaakte suspensie op het etiket van de fles (de klaargemaakte suspensie is 14 dagen houdbaar). Elk restant van de suspensie dient na deze datum weggegooid te worden.



Gebruiksaanwijzing:

Uw apotheker dient u te adviseren over hoe het geneesmiddel moet worden afgemeten met de multidosis doseerspuit die in de verpakking wordt meegeleverd. Lees onderstaande gebruiksaanwijzing voordat u de VFEND suspensie gebruikt.

1. Schud vóór gebruik de gesloten fles met de klaargemaakte suspensie gedurende ongeveer 10 seconden. Verwijder de dop.
2. Steek de punt van de doseerspuit in het opzetstuk. De fles dient daarbij rechtop op een vlak oppervlak te staan.
3. Draai de fles ondersteboven, terwijl de doseerspuit op zijn plaats gehouden wordt. Trek de zuiger van de doseerspuit langzaam terug tot de markeringsstreep die uw dosis aangeeft. Om de dosis nauwkeurig af te meten, dient de bovenrand van de zwarte ring op gelijke hoogte te zijn als de markeringsstreep op de doseerspuit.
4. Als er grote luchtballen te zien zijn, duw dan de zuiger langzaam terug in de spuit. Hierdoor wordt het geneesmiddel terug in de fles gedrukt. Herhaal stap 3.
5. Zet de fles weer rechtop met de doseerspuit nog steeds op zijn plaats. Verwijder de doseerspuit van de fles.
6. Steek de punt van de doseerspuit in de mond. Richt de punt van de doseerspuit naar de binnenkant van de wang. Duw de zuiger van de doseerspuit LANGZAAM naar beneden. Laat het geneesmiddel er niet te snel uitspuiten. Als het geneesmiddel aan een kind moet worden gegeven, zorg er dan voor dat het kind zit of rechtop wordt gehouden, vóórdát u het geneesmiddel toedient.
7. Zet de dop weer op de fles en laat het opzetstuk zitten. Maak de doseerspuit schoon volgens onderstaande aanwijzingen.



Schoonmaken en bewaren van de doseerspuit:

1. De doseerspuit moet na ieder gebruik worden gereinigd. Trek de zuiger uit de doseerspuit en was beide onderdelen in warm water met zeep. Spoel daarna af met water.
2. Droog de twee onderdelen. Duw de zuiger terug in de doseerspuit. Bewaar deze op een schone, veilige plaats samen met het geneesmiddel.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Indien u meer suspensie heeft ingenomen dan was voorgeschreven (of indien iemand anders uw suspensie heeft ingenomen) dient u medisch advies in te winnen of onmiddellijk naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis te gaan. Neem uw fles met VFEND suspensie met u mee. U kunt een abnormale intolerantie voor licht ervaren doordat u meer VFEND hebt ingenomen dan u zou mogen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk uw VFEND suspensie regelmatig in te nemen steeds op hetzelfde tijdstip van de dag. Als u één dosis vergeet in te nemen, neem dan uw volgende dosis op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is aangetoond dat het innemen van alle doses op het vastgestelde tijdstip de doeltreffendheid van uw geneesmiddel aanzienlijk kan vergroten. Daarom is het belangrijk dat u VFEND op de juiste manier blijft innemen zoals hierboven beschreven, tenzij uw arts beslist uw behandeling te stoppen.

Blijf VFEND gebruiken tot uw arts zegt dat u mag stoppen. Stop de behandeling niet voortijdig omdat de infectie dan misschien nog niet genezen is. Patiënten met een verzwakt immuunsysteem of patiënten met moeilijk te behandelen infecties kunnen een langdurige behandeling nodig hebben om te voorkomen dat de infectie opnieuw optreedt.

Nadat de behandeling met VFEND door uw arts is stopgezet, zou u daarvan normaal gesproken niets moeten merken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als er al bijwerkingen zijn, zijn deze meestal licht en van voorbijgaande aard. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en medische behandeling vereisen.

Ernstige bijwerkingen – Stop met het nemen van VFEND en ga onmiddellijk naar een arts

- Huiduitslag
- Geelzucht; veranderingen in bloedonderzoek naar leverfunctie
- Pancreatitis

Andere bijwerkingen

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden

- Visuele stoornissen (verandering in gezichtsvermogen, met inbegrip van wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren, minder of geen licht in ogen kunnen verdragen, kleurenblindheid, oogaandoeningen, halo's zien, nachtblindheid, beweging van het zicht zodra het hoofd wordt bewogen, lichtflikkeringen zien, visuele aura, verminderd scherpzien, helderheid gezichtsvermogen, uitval van een deel van het gebruikelijke gezichtsveld, vlekken voor de ogen)
- Koorts
- Huiduitslag
- Misselijkheid, braken, diarree
- Hoofdpijn
- Zwelling van de extremiteiten
- Buikpijn
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Verhoogde leverenzymen

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden

- Ontsteking van de neusbijholten, ontstoken tandvlees, rillingen, zwakte
- Lage aantallen, waaronder ernstige gevallen, van bepaalde soorten rode (soms immuungerelateerd) en/of witte bloedcellen (soms met koorts), lage aantallen van cellen die bloedplaatjes genoemd worden en die het bloed helpen stollen
- Lage bloedsuiker, laag kaliumgehalte in het bloed, laag natriumgehalte in het bloed
- Angst, depressie, verwardheid, agitatie, slapeloosheid, hallucinaties
- Epileptische aanvallen, trillen of ongecontroleerde spierbewegingen, tintelingen of abnormaal gevoel van de huid, verhoogde spierspanning, slaperigheid, duizeligheid
- Bloeding in het oog
- Hartritme problemen, waaronder zeer snelle hartslag, zeer langzame hartslag, flauwvallen
- Lage bloeddruk, ontsteking van een bloedvat (mogelijk geassocieerd met de vorming van een bloedstolsel)
- Acute ademhalingsmoeilijkheden, pijn ter hoogte van de borst, , zwelling van het aangezicht (mond, lippen en rondom de ogen), vochtophoping in de longen
- Obstipatie, indigestie, ontsteking van de lippen
- Geelzucht, ontsteking van de lever en leverletsel
- Huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaarvorming en loslaten van de huid, gekenmerkt door een plat, rood gebied op de huid dat met kleine, samenvloeiende bobbel is bedekt, roodheid van de huid
- Jeuk
- Haaruitval
- Rugpijn

- Nierfalen, bloed in de urine, veranderingen in nierfunctietesten

Soms: kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden

- Griepachtige symptomen, irritatie en ontsteking van het maagdarmkanaal, ontsteking van het maagdarmkanaal met als resultaat antibioticumgerelateerde diarree, ontsteking van de lymfevaten
- Ontsteking van het dunne weefsel dat de binnenwand van de buik en de organen in de buik bekleedt
- Vergrote lymfeklieren (soms pijnlijk), uitvallen van het bloedvormende beenmerg, verhoogde aantallen eosinofielen
- Verminderde werking van de bijnier, te langzaam werkende schildklier
- Abnormale hersenfunctie, Parkinson-achtige symptomen, zenuwbeschadiging die leidt tot een verdoofd gevoel, pijn, tintelingen of brandend gevoel in handen of voeten
- Evenwichts- of coördinatieproblemen
- Zwelling van de hersenen
- Dubbel zien, ernstige oogaandoeningen inclusief pijn en ontsteking van de ogen en oogleden, abnormale oogbeweging, beschadiging van de oogzenuw die leidt tot verminderd gezichtsvermogen, papiloedeem
- Verminderde gevoeligheid voor aanraking
- Abnormale smaakbeleving
- Moeilijkheden met horen, oorsuizen, duizeligheid
- Ontsteking van bepaalde interne organen (pancreas en twaalfvingerige darm), zwelling en ontsteking van de tong
- Vergrote lever, leverfalen, ziekte van de galblaas, galstenen
- Gewrichtsontsteking, ontsteking van de aderen onder de huid (wat gepaard kan gaan met vorming van een bloedprop)
- Nierontsteking, eiwit in de urine, nierschade
- Zeer snelle hartslag of overgeslagen hartslagen, soms met onregelmatige elektrische impulsen
- Abnormaal electrocardiogram (ECG)
- Verhoogd cholesterolgehalte in het bloed, verhoogd ureumgehalte in het bloed
- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder een levensbedreigende huidaandoening die pijnlijke blaren en zweren op de huid en slijmvliezen, met name in de mond, veroorzaakt, ontsteking van de huid, netelroos, zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon, roodheid en irritatie van de huid, rode of paarse verkleuring van de huid die door een lage bloedplaatjeswaarde veroorzaakt kan zijn, eczeem
- Reactie op de infuusplaats
- Allergische reactie of bovenmatige immuunreactie

Zelden: kunnen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden

- Overactieve schildklier
- Achteruitgaan van functioneren van de hersenen als ernstige complicatie van leverziekte
- Verlies van het merendeel van de vezels in de oogzenuw, vertroebeling van het hoornvlies, onwillekeurige bewegingen van het oog
- Bulleuze lichtgevoeligheid
- Een afwijking waarbij het immuunsysteem van het lichaam delen van het perifere zenuwstelsel aanvalt
- Hartritme- of geleidingsproblemen (soms levensbedreigend)
- Levensbedreigende allergische reactie
- Aandoening van het bloedstollingssysteem
- Allergische huidreacties (soms ernstig), waaronder snelle zwelling (oedeem) van de huid, het onderhuids weefsel, slijmvlies en weefsels onder het slijmvlies, jeukende of pijnlijke stukken dikke, rode huid met zilverkleurige huidschubben, irritatie van de huid en slijmvliezen,

levensbedreigende huidaandoening die ervoor zorgt dat grote delen van de epidermis (buitenste laag van de huid) loslaten van de huidlagen eronder

- Kleine droge schubachtige stukjes huid, soms dik met stekels of “hoorns”

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

- Zomersproeten en pigmentvlekken

Andere significante bijwerkingen waarvan de frequentie onbekend is, maar die direct aan uw arts moeten worden gemeld:

- Huidkanker
- Ontsteking van weefsel rond het bot
- Rode, schubachtige plekken of ringvormige plekken loslatende huid die een symptoom van een auto-immuunziekte kunnen zijn die cutane lupus erythematoses wordt genoemd

Aangezien VFEND schadelijk voor de lever en de nieren kan zijn, dient uw arts de werking van uw lever en uw nieren te controleren door middel van bloedonderzoek. Waarschuw uw arts als u maagpijn heeft of als uw ontlasting van consistentie verandert.

Er zijn gevallen gemeld van huidkanker bij patiënten die langere tijd worden behandeld met VFEND.

Kinderen ervaren vaker zonnebrand of ernstige reactie van de huid na blootstelling aan licht of zon. Als bij u of uw kind afwijkingen van de huid ontstaan, kan uw arts u naar een dermatoloog verwijzen die kan besluiten dat het voor u of uw kind belangrijk is om regelmatig voor controle te komen. Ook werden bij kinderen vaker verhoogde leverenzymen gezien.

Waarschuw uw arts wanneer één van deze bijwerkingen aanhoudt of hinderlijk is.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Poeder voor orale suspensie: vóór de bereiding bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De bereide suspensie:

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

Elk restant van de suspensie dient 14 dagen na de bereiding weggegooid te worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is voriconazol. Elke fles bevat 45 g poeder dat, na bereiding met water zoals aanbevolen, 70 ml suspensie oplevert. Eén ml van de bereide suspensie bevat 40 mg voriconazol. (Zie rubriek 3 ‘Hoe neemt u dit middel in?’).
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, colloïdaal siliciumdioxide, titaandioxide, xanthaangom, natriumcitraat, natriumbenzoaat, citroenzuur, natuurlijk sinaasappelaroma.

Hoe ziet VFEND eruit en hoeveel zit er in een verpakking

VFEND wordt geleverd als een wit tot gebroken wit poeder voor orale suspensie dat, na bereiding met water, een witte tot gebroken witte suspensie met sinaasappelaroma oplevert.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, België.

Fabrikant

Fareva Amboise,
Zone Industrielle,
29 route des Industries,
37530 Pocé-sur-Cisse,
Frankrijk.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België /Belgique /Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
тел.: +3592 970 43 33

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21 22 01 74

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).