

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voriconazol AmaroX 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 200 mg voriconazol.

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

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 221,17 mg natrium.

Elke injectieflacon bevat 3.200 mg sulfobutylbetadex natrium (cyclodextrine).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Een witte tot gebroken witte gevriesdroogde cake of poeder.

pH: 5,0 tot 7,0.

Osmolaliteit: 450-550 mOsmol/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

Behandeling van invasieve aspergillose.

Behandeling van candidemie bij niet-neutropenische patiënten.

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

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

Voriconazol 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 Voriconazol AmaroX bedraagt 3 mg/kg per uur, toe te dienen gedurende 1 tot 3 uur.

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

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

	Intraveneus	Oraal	
		Patiënten van 40 kg en zwaarder*	Patiënten van minder dan 40 kg*
<b>Oplaadschema (eerste 24 uur)</b>	6 mg/kg om de 12 uur	400 mg om de 12 uur	200 mg om de 12 uur
<b>Onderhoudsdosering (na de eerste 24 uur)</b>	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 rubriek 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:

	<b>Intraveneus</b>	<b>Oraal</b>
<b>Oplaadschema (eerste 24 uur)</b>	9 mg/kg om de 12 uur	Niet aanbevolen
<b>Onderhoudsdosering (na de eerste 24 uur)</b>	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  $\geq 50$  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 rubriek 4.8 en 5.2).

#### Profylaxe bij volwassenen en kinderen

De profylaxe moet op de dag van transplantatie worden gestart en kan tot 100 dagen worden toegediend. De profylaxe moet zo kort mogelijk zijn, afhankelijk van het risico op het ontwikkelen van invasieve

schimmelinfecties (IFI), zoals 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 rubriek 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 rubriek 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 rubriek 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 rubriek 4.4 en 4.5).

#### *Ouderen*

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

#### *Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een 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 Voriconazol AmaroX 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 Voriconazol AmaroX bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

#### Wijze van toediening

Alvorens Voriconazol AmaroX 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 de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine of ivabradine. 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, fenobarbital en sint-janskruid, aangezien deze geneesmiddelen de plasmaconcentraties van voriconazol waarschijnlijk significant zullen doen dalen (zie rubriek 4.5).

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

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

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

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

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

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Overgevoeligheid

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van voriconazol 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 voriconazol krijgen, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op hepatische toxiciteit. De klinische behandeling dient te bestaan uit laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie (specifiek ASAT en ALAT) bij de start van de behandeling met voriconazol 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 voriconazol te worden gestopt, tenzij de medische beoordeling van de baten versus het risico van de behandeling voor de patiënt voortzetting van het gebruik rechtvaardigt.

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

#### Ernstige dermatologische bijwerkingen

- Fototoxiciteit  
Daarnaast is voriconazol geassocieerd met fototoxiciteit, inclusief reacties zoals efeliden, lentigo en actinische keratose en pseudoporfyrie. Er is een potentieel verhoogd risico op huidreacties/toxiciteit bij gelijktijdig gebruik van fotosensibiliserende middelen (bijv. methotrexaat, enz.). Het wordt aanbevolen dat alle patiënten, inclusief kinderen, tijdens een behandeling met voriconazol blootstelling aan direct zonlicht mijden en maatregelen nemen zoals beschermende kleding en zonnebrandcrème met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).
- Plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC)  
Bij patiënten werd plaveiselcelcarcinoom van de huid (SCC) (waaronder cutane SCC in situ of ziekte van Bowen) gemeld; sommige van deze patiënten hebben eerdere fototoxische reacties

gemeld. Als fototoxische reacties optreden, dient multidisciplinair advies te worden ingewonnen en de patiënt doorverwezen te worden naar een dermatoloog. Stopzetting van de behandeling met voriconazol en het gebruik van alternatieve antischimmelmiddelen dient overwogen te worden. Er dient systematisch en regelmatig dermatologische beoordeling plaats te vinden wanneer de behandeling met voriconazol wordt voortgezet om premaligne laesies vroegtijdig te kunnen detecteren en behandelen. De behandeling met voriconazol dient te worden gestopt indien premaligne huidlaesies of plaveiselcelcarcinoom worden vastgesteld (zie hieronder het gedeelte onder Langetermijnbehandeling).

- Ernstige bijwerkingen van de huid

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

#### Voorvallen van de bijniere

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

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

#### Langetermijnbehandeling

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

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

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



### Visuele bijwerkingen

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

### Renale bijwerkingen

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

### Controle van de nierfunctie

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

### Controle van de pancreasfunctie

Patiënten, vooral kinderen, met risicofactoren voor acute pancreatitis (bijv. recente chemotherapie, hematopoëtische stamceltransplantatie [HSCT]) dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met voriconazol. 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 rubriek 4.8 en 5.1). Voriconazol is geïndiceerd voor pediatrie patiënten van twee jaar of ouder. Er werd een hogere frequentie van verhoogde leverenzymen waargenomen bij pediatrie patiënten (zie rubriek 4.8). De leverfunctie dient zowel bij kinderen als bij volwassenen te worden gecontroleerd. De orale biologische beschikbaarheid kan beperkt zijn bij 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 vermelding van zon en dermatologische controle aanbevolen, zelfs na het stoppen van de behandeling.

### Profylaxe

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

### Fenyltoïne (CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor)

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

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

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

Glasdegib (CYP3A4-substraat)

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

Tyrosinekinaseremmers (CYP3A4-substraat)

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

Rifabutine (een krachtige CYP450-inductor)

Een zorgvuldige controle van 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 rubriek 4.3 en 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat 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<sub>0-∞</sub> 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  $AUC_{\tau}$  van voriconazol bij gezonde proefpersonen. De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect zou kunnen elimineren, werd niet vastgesteld. Controle van de met voriconazol geassocieerde bijwerkingen is aanbevolen als voriconazol opeenvolgend na fluconazol wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

#### Hulpstoffen

##### Natrium

Dit geneesmiddel bevat 221,17 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 11% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

##### Cyclodextrines

Het poeder voor oplossing voor infusie bevat cyclodextrines (3.200 mg cyclodextrines in elke injectieflacon, overeenkomend met 160 mg/ml indien gereconstitueerd in 20 ml, zie rubriek 2 en 6.1) die invloed kunnen hebben op de eigenschappen (zoals toxiciteit) van de werkzame stof en andere geneesmiddelen. De veiligheidsaspecten van cyclodextrines zijn in overweging genomen tijdens de ontwikkeling en veiligheidsbeoordeling van het geneesmiddel.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Tenzij anders wordt aangegeven zijn onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd bij gezonde volwassen mannen 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 en ivabradine) is gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie hieronder en in rubriek 4.3).

Tabel interacties

Interacties tussen voriconazol en andere geneesmiddelen zijn hieronder in een tabel opgesteld (eenmaal daags als “QD”, tweemaal daags als “BID”, driemaal daags als “TID” en niet vastgesteld als “ND”). 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 $_{\tau}$ , AUC $_t$  en AUC $_{0-\infty}$  staan voor oppervlakte onder de curve van een doseringsinterval, respectievelijk van tijdstip nul tot het moment met waarneembare metingen en van tijdstip nul tot oneindig.

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.

<b>Geneesmiddel [Interactiemechanisme]</b>	<b>Interactie veranderingen in meetkundig gemiddelde (%)</b>	<b>Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening</b>
Astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, terfenadine en ivabradine [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden tot verlenging van het QTc-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes.	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Carbamazepine en langwerkende barbituraten (waaronder onder andere: fenobarbital, mefobarbital) [krachtige CYP450-inductoren]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat carbamazepine en langwerkende barbituraten de plasmaconcentraties van voriconazol significant laten dalen.	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Efavirenz (een niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer) [CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]  Efavirenz 400 mg QD, gelijktijdig toegediend met voriconazol 200 mg BID*	Efavirenz C $_{max}$ $\uparrow$ 38% Efavirenz AUC $_{\tau}$ $\uparrow$ 44% Voriconazol C $_{max}$ $\downarrow$ 61% Voriconazol AUC $_{\tau}$ $\downarrow$ 77%  In vergelijking met efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C $_{max}$ $\leftrightarrow$ Efavirenz AUC $_{\tau}$ $\uparrow$ 17%  In vergelijking met voriconazol 200 mg BID,	Het gebruik van standaarddoses voriconazol met efavirenz doses van 400 mg QD of hoger is <b>gecontra-indiceerd</b> (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 300 mg QD, gelijktijdige toediening met voriconazol 400 mg BID*	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 23% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 7%	efavirenz hervat te worden (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Ergotalkaloïden (waaronder onder andere: ergotamine, dihydro-ergotamine) [CYP3A4 substraten]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van ergotalkaloïden en ergotisme veroorzaakt.	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Lurasidon [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van lurasidon.	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Naloxegol [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van naloxegol.	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Rifabutine [krachtige CYP450-inductor]  300 mg QD  300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 350 mg voriconazol BID)*  300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol BID)*	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 69% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 78%  In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{max}$ ↓ 4% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 32%  Rifabutine $C_{max}$ ↑ 195% Rifabutine $AUC_{\tau}$ ↑ 331% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID, Voriconazol $C_{max}$ ↑ 104% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 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 $AUC_{\tau}$ ↓ 96%	<b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)
Ritonavir (proteaseremmer) [krachtige CYP450-inductor; CYP3A4-remmer en -substraat]  Hoge dosis (400 mg BID)		Gelijktijdige toediening van voriconazol en hoge doses ritonavir (400 mg en hoger BID)

<p>Lage dosis (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir <math>C_{max}</math> en <math>AUC_{\tau}</math> ↔  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 66%  Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82%</p> <p>Ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 25%  Ritonavir <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13%  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 24%  Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39%</p>	<p>is <b>gecontra-indiceerd</b> (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 <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59%</p>	<p><b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Tolvaptan  [CYP3A-substraat]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van tolvaptan.</p>	<p><b>Gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Venetoclax  [CYP3A4-substraat]</p>	<p>Hoewel niet klinisch onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van venetoclax significant laat stijgen.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol is bij het instellen en tijdens de dosistitratiefase van venetoclax <b>gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3). Verlaging van de dosis venetoclax is nodig volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van venetoclax tijdens doorlopende dagelijkse dosering; zorgvuldige controle op tekenen van toxiciteit wordt aanbevolen.</p>
<p>Fluconazol (200 mg QD)  [CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer]</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 57%  Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 79%  Fluconazol <math>C_{max}</math> ND  Fluconazol <math>AUC_{\tau}</math> 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>
<p>Fenytoïne  [CYP2C9-substraat en krachtige CYP450-inductor]  300 mg QD</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 49%  Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 69%</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van voriconazol en fenytoïne dient vermeden te worden, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Zorgvuldige controle van</p>

<p>300 mg QD (gelijktijdig toegediend met 400 mg voriconazol BID)*</p>	<p>Fenytoïne <math>C_{max}</math> ↑ 67%  Fenytoïne <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 81% In vergelijking met voriconazol 200 mg BID,  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 34%  Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 39%</p>	<p>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>Letermovir  [CYP2C9- en CYP2C19-inductor]</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 39%  Voriconazol <math>AUC_{0-12}</math> ↓ 44%  Voriconazol <math>C_{12}</math> ↓ 51%</p>	<p>Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met letermovir niet kan worden vermeden, controleer dan op verminderde effectiviteit van voriconazol.</p>
<p>Flucloxacilline  [CYP450-inductor]</p>	<p>Er zijn gevallen gemeld van significante dalingen in de plasmaconcentraties van voriconazol.</p>	<p>Als de gelijktijdige toediening van voriconazol en flucloxacilline niet kan worden vermeden, dient de patiënt te worden gecontroleerd op eventueel verlies van de werkzaamheid van voriconazol (bijv. middels therapeutisch drug monitoring, TDM). De dosis voriconazol dient mogelijk te worden verhoogd.</p>
<p>Glasdegib  [CYP3A4-substraat]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot stijging van de plasmaconcentraties van glasdegib en verhoogd risico van QTc-verlenging.</p>	<p>Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een frequente controle van het ECG aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Tyrosinekinaseremmers (waaronder onder andere: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib)  [CYP3A4-substraten]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de plasmaconcentraties van tyrosinekinaseremmers die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, laten stijgen.</p>	<p>Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt een verlaging van de dosis tyrosinekinaseremmer en nauwlettende klinische controle aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Anticoagulantia</p> <p>Warfarine (30 mg enkelvoudige dosis, gelijktijdig toegediend met 300 mg voriconazol BID)  [CYP2C9-substraat]</p> <p>Ander orale cumarinepreparaten (waaronder onder andere:</p>	<p>Maximale toename in protrombinetijd was ongeveer tweevoudig.</p>	<p>Zorgvuldige controle van de protrombinetijd of andere geschikte anticoagulatietesten wordt aanbevolen en de dosis anticoagulantia dient</p>

<p>fenprocoumon en acenocoumarol) [CYP2C9- en CYP3A4-substraten]</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>dienovereenkomstig aangepast te worden.</p>
<p>Ivacaftor [CYP3A4-substraat]</p>	<p>Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van ivacaftor, met een risico op ernstiger bijwerkingen.</p>	<p>Verlaging van de dosis ivacaftor wordt aanbevolen.</p>
<p>Benzodiazepinen [CYP3A4-substraten] Midazolam (0,05 mg/kg IV enkelvoudige dosis)  Midazolam (7,5 mg orale enkelvoudige dosis)  Andere benzodiazepinen (waaronder onder andere: triazolam, alprazolam)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 3,7-voudig  In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Midazolam C<sub>max</sub> ↑ 3,8-voudig Midazolam AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 10,3-voudig  Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot toegenomen plasmaconcentraties van andere 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>
<p>Immunosuppressiva [CYP3A4-substraten]  Sirolimus (2 mg enkelvoudige dosis)  Everolimus [ook P-gp-substraat]</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Sirolimus C<sub>max</sub> ↑ 6,6-voudig Sirolimus AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 11-voudig  Hoewel niet onderzocht, is het aannemelijk dat voriconazol leidt tot significante stijging van de plasmaconcentraties van everolimus.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en sirolimus is <b>gecontra-indiceerd</b> (zie rubriek 4.3).  Gelijktijdige toediening van voriconazol met everolimus wordt niet aanbevolen aangezien verwacht wordt dat door het gebruik van voriconazol de everolimusconcentraties</p>



<p>Ciclosporine (bij stabiele niertransplantatiepatiënten die langdurig met ciclosporine worden behandeld)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg enkelvoudige dosis)</p>	<p>Ciclosporine <math>C_{max}</math> ↑ 13% Ciclosporine <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70%</p> <p>Tacrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117% Tacrolimus <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 221%</p>	<p>significant zullen stijgen (zie rubriek 4.4).</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 <i>[CYP3A4-substraten]</i></p> <p>Oxycodon (10 mg eenmalige dosis)</p>	<p>In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Oxycodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-voudig Oxycodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 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>
<p>Methadon (32-100 mg QD) <i>[CYP3A4 -substraat]</i></p>	<p>R-methadon (actief) <math>C_{max}</math> ↑ 31% R-methadon (actief) <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 47%</p>	<p>Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit die geassocieerd worden met het gebruik van methadon,</p>

	S-methadon $C_{max}$ ↑ 65% S-methadon $AUC_{\tau}$ ↑ 103%	waaronder verlenging van het QTc-interval, is aanbevolen. Verlaging van de dosis methadon kan nodig zijn.
Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) [CYP2C9-substraten]  Ibuprofen (400 mg enkelvoudige dosis)  Diclofenac (50 mg enkelvoudige dosis)	S-ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diclofenac $C_{max}$ ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Regelmatige controle op 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)* [CYP2C19-remmer; CYP2C19-en CYP3A4-substraat]	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazol $AUC_{\tau}$ ↑ 280% Voriconazol $C_{max}$ ↑ 15% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 41%  Andere protonpompremmers die een CYP2C19-substraat zijn kunnen ook geremd worden door voriconazol en dit kan leiden tot stijging van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.	Aanpassing van de dosering van voriconazol wordt niet aanbevolen.  Wanneer voriconazol wordt gestart bij patiënten die al een omeprazoldosis van 40 mg of hoger gebruiken, wordt aanbevolen de omeprazoldosering te halveren.
Orale anticonceptiva* [CYP3A4-substraat; CYP2C19-remmer] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Ethinylestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61% Norethisteron $C_{max}$ ↑ 15% Norethisteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53% Voriconazol $C_{max}$ ↑ 14% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 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 [CYP3A4-substraten]  Alfentanil (20 µg/kg enkelvoudige dosis, met gelijktijdig gebruik van naloxon)  Fentanyl (5 µg/kg enkelvoudige dosis)	In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-voudig  In een onafhankelijk gepubliceerd onderzoek, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-voudig	Verlaging van de dosis alfentanil, fentanyl en 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) [CYP3A4-substraten]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van statinen, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4,	Indien gelijktijdige toediening van voriconazol met statinen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 niet kan worden vermeden, dient verlaging van

	laat stijgen en kan leiden tot rhabdomyolyse.	de dosis statinen overwogen te worden.
Sulfonylureumderivaten (waaronder onder andere: tolbutamide, glipizide, glyburide) [CYP2C9-substraten]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van sulfonylureumderivaten laat stijgen en kan leiden tot hypoglykemie.	Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen. Verlaging van de dosis sulfonylureumderivaten dient overwogen te worden.
Vinca-alkaloïden (waaronder onder andere: vincristine en vinblastine) [CYP3A4- substraten]	Hoewel niet onderzocht, wordt verwacht dat voriconazol de plasmaconcentraties van vincaalkaloïden laat stijgen en kan leiden tot neurotoxiciteit.	Verlaging van de dosis vinca-alkaloïden dient overwogen te worden.
Andere hiv-proteaseremmers (waaronder onder andere: saquinavir, amprenavir en nelfinavir)* [CYP3A4-substraten en remmers]	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> -onderzoek laat zien dat voriconazol het metabolisme van hiv-proteaseremmers kan remmen en het metabolisme van voriconazol kan ook geremd worden door de hiv-proteaseremmers.	Zorgvuldige controle op ieder optreden van medicamenteuze toxiciteit en/of verlies van werkzaamheid en aanpassing van de dosering kan nodig zijn.
Andere niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTR's) (waaronder onder andere: delavirdine, nevirapine)* [CYP3A4-substraten, remmers of CYP450-inductoren]	Niet klinisch onderzocht. <i>In vitro</i> onderzoek laat zien dat het metabolisme van voriconazol geremd kan worden door NNRTI's en 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.
Tretinoïne [CYP3A4-substraat]	Hoewel niet onderzocht, kan voriconazol de concentraties van tretinoïne laten stijgen en het risico op bijwerkingen (pseudotumor cerebri, hypercalciëmie) verhogen.	Aanpassing van de dosering tretinoïne wordt aanbevolen tijdens de behandeling met voriconazol en na stopzetting ervan.
Cimetidine (400 mg BID) [niet-specifieke- CYP450-remmer en verhoogt pH in de maag]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 18% Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	Geen aanpassing van dosering nodig
Digoxine (0,25 mg QD) [P-gp-substraat]	Digoxine $C_{max}$ ↔ Digoxine $AUC_{\tau}$ ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4-remmer en –substraat]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↔ Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Macroliden		

Erytromycine (1 g BID) <i>[CYP3A4-remmer]</i>	Voriconazol $C_{max}$ en $AUC_{\tau}$ ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Azitromycine (500 mg QD)	Voriconazol $C_{max}$ en $AUC_{\tau}$ ↔  Het effect van voriconazol op erytromycine en azitromycine is niet bekend.	
Mycofenolzuur (1 g enkelvoudige dosis) <i>[UDP-glucuronyltransferase-substraat]</i>	Mycofenolzuur $C_{max}$ ↔ Mycofenolzuur $AUC_{\tau}$ ↔	Geen aanpassing van dosering nodig
Corticosteroïden  Prednisolon (60 mg enkelvoudige dosis) <i>[CYP3A4- substraat]</i>	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Geen aanpassing van dosering nodig  Patiënten die een langdurige behandeling met voriconazol en corticosteroïden (met inbegrip van inhalatiecorticosteroïden, bijv. budesonide en intranasale corticosteroïden) krijgen, dienen nauwlettend te worden bewaakt op bijnierschorsdisfunctie, zowel tijdens de behandeling als wanneer de behandeling met voriconazol wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).
Ranitidine (150 mg BID) <i>[verhoogt de pH in de maag]</i>	Voriconazol $C_{max}$ en $AUC_{\tau}$ ↔	Geen aanpassing van dosering nodig

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

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

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

Voriconazol 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 voriconazol.

### Vruchtbaarheid

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

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

Voriconazol 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 ≥ 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)
Infecties en parasitaire aandoeningen		sinusitis	pseudomembraneu- ze colitis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Plaveiselcel- carcinoom (waaronder cutane SCC in situ of ziekte van Bowen)*,**			
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		agranulocytose <sup>1</sup> , pancytopenie, trombocytopenie <sup>2</sup> , leukopenie, anemie	beenmergfalen, lymfadenopathie, eosinofilie	diffuse intravasculaire coagulatie	
Immuun- systeem- aandoeningen			overgevoeligheid	anafylactoïde reactie	
Endocriene aandoeningen			bijnierschorsinsuf- ficiëntie, hypothyreoïdie	hyperthyreoïdie	
Voedings- en stofwisse- lings- stoornissen	perifeer oedeem	hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie			
Psychische stoornissen		depressie, hallucinaties, angst, insomnia, agitatie, verwardheid			
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn	convulsie, syncope, tremor, hypertonie <sup>3</sup> , paresthesie, slaperigheid, duizeligheid	hersenoedeem, encefalopathie <sup>4</sup> , extrapiramidale stoornis <sup>5</sup> , perifere neuropathie, ataxie, hypesthesie, dysgeusie	leverencefalopa- thie, syndroom van Guillain- Barré, nystagmus	
Oogaandoe- ningen	visuele stoornis <sup>6</sup>	retinale bloeding	oogzenuwstoornis <sup>7</sup> , papiloedeem <sup>8</sup> , oculogyre crisis,	optische atrofie, corneatroebeling	

			diplopie, scleritis, blefaritis		
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 <sup>9</sup>	'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 <sup>10</sup>	leverfalen, hepatomegalie, cholecystitis, cholelithiasis		
Huid- en onderhuidaan- doeningen	huiduitslag	exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculo- papulaire huiduitslag, pruritus, erytheem, fototoxiciteit**	syndroom van Stevens-Johnson <sup>8</sup> , purpura, urticaria, allergische dermatitis, papulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, eczeem	toxische epidermale necrolyse <sup>8</sup> , geneesmiddelenr- eactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) <sup>8</sup> , angio-oedeem, actinische keratose*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriasis, geneesmiddel- overgevoelig-	cutane lupus erythema- todes*, efeliden *, lentigo*

				heid	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		rugpijn	Artritis, periostitis*,**		
Nier- en urinewegaandoeningen		acuut nierfalen, hematurie	tubulaire necrose van de nier, proteïnurie, nefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexia	pijn op de borst, aangezichtsoedeem <sup>11</sup> , asthenie, rillingen	reactie op de infuusplaats, grieperigheid		
Onderzoeken		verhoogde bloedcreatininespiegel	verhoogde bloedureumspiegel, verhoogde bloedcholesterolspiegel		

\*bijwerking geïdentificeerd na het op de markt brengen

\*\*frequentie categorie is gebaseerd op een observationeel onderzoek waarbij real-world data van secundaire gegevensbronnen uit Zweden werd gebruikt

<sup>1</sup> Inclusief febriele neutropenie en neutropenie.

<sup>2</sup> Inclusief immuun trombocytopenische purpura.

<sup>3</sup> Inclusief nekstijfheid en tetanie.

<sup>4</sup> Inclusief hypoxisch-ischemische encefalopathie en metabole encefalopathie.

<sup>5</sup> Inclusief acathisie en parkinsonisme.

<sup>6</sup> Zie de paragraaf "Visuele stoornissen" in rubriek 4.8.

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

<sup>8</sup> Zie rubriek 4.4.

<sup>9</sup> Inclusief dyspneu en inspanningskortademigheid.

<sup>10</sup> Inclusief leverletsel veroorzaakt door geneesmiddelengebruik, toxische hepatitis, hepatocellulair letsel en hepatotoxiciteit.

<sup>11</sup> 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, glasvochtinluitsels 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 voriconazol hebben zich bij patiënten bijwerkingen met ernstige huidreacties (SCAR's) voorgedaan, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) (soms), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zelden), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zelden) en erythema multiforme (zelden) (zie rubriek 4.4).

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

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

#### *Leverfunctietesten*

Over het algemeen bedroeg in het klinisch onderzoeksprogramma 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 anafylactoïd-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 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.

#### *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 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **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. 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 $\alpha$ -lanosterol demethylering, een essentiële stap in de fungale biosynthese van ergosterol. De opstapeling van 14 $\alpha$ -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-enzymen 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, 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. beigeli*.

Er werd *in vitro* werking waargenomen tegen klinische isolaten van *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. en *Histoplasma capsulatum*, waarbij de meeste stammen geremd werden door concentraties van voriconazol 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- en Aspergillus-soorten</u>	<u>Minimale inhiberende concentratie (MIC) breekpunt (mg/l)</u>	
	<u>≤G (Gevoelig)</u>	<u>&gt;R (Resistent)</u>
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	IE (Insufficient Evidence)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	IE	IE
Niet-soortgebonden breekpunten voor <i>Candida</i> <sup>3</sup>	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
Niet-soortgebonden breekpunten <sup>6</sup>	IE	IE

<sup>1</sup> Stammen met MIC-waarden boven het S/I (*Susceptible/Intermediate*)-breekpunt zijn zeldzaam, of nog niet gerapporteerd. De identificatie en antifungale gevoeligheidsbepalingen van deze isolaten moeten herhaald worden en als het resultaat wordt bevestigd, moet het isolaat naar een

referentielaboratorium gestuurd worden. Totdat er bewijs is voor een klinische respons voor bevestigde isolaten met MIC boven het huidige resistentiebreekpunt, dient het isolaat te worden gerapporteerd als resistent. Een klinische respons van 76% werd bereikt bij infecties veroorzaakt door de hieronder vermelde soorten wanneer de MIC's lager waren dan of gelijk aan de epidemiologische *cut-offs*. Daarom worden de wildtype populaties van *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* en *C. tropicalis* als gevoelig beschouwd.

<sup>2</sup> De ECOFF's (*epidemiological cut-off-waarden*) voor deze soorten zijn over het algemeen hoger dan voor *C. albicans*.

<sup>3</sup> Niet-soortgebonden breekpunten zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van farmacokinetische/farmacodynamische gegevens en zijn onafhankelijk van de MIC-distributies van specifieke *Candida*-soorten. Ze zijn enkel te gebruiken voor organismen die geen specifieke breekpunten hebben.

<sup>4</sup> ATU (*Area of Technical Uncertainty*) is 2. Rapporteer als R met de volgende opmerking: "In sommige klinische situaties (niet-invasieve vormen van infectie) kan voriconazol worden gebruikt mits voldoende blootstelling kan worden verzekerd".

<sup>5</sup> De ECOFF's voor deze soorten zijn over het algemeen één tweevoudige verdunning hoger dan voor *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Niet-soortgebonden breekpunten zijn niet vastgesteld.

### Klinische ervaring

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

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

Voriconazol vertoont *in vitro* 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 (N=248)</i>	<i>Amfotericine B → fluconazol (N=122)</i>
<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	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

tijdens gebruik onderzoeksgeneesmiddel				
-------------------------------------------	--	--	--	--

\* 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	Verschil 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	Verschil 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 geïnccludeerd met mogelijke, aantoonbare of waarschijnlijke invasieve aspergillose (IA), van wie 14 patiënten aantoonbare of waarschijnlijke IA hadden en werden geïnccludeerd in de MITT-werkzaamheidsanalyses. Bij het tweede onderzoek werden 22 patiënten geïnccludeerd 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 geïnccludeerd 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 ( $AUC_{\tau}$ ). 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  $AUC_{\tau}$  met respectievelijk 34% en 24%.

De absorptie van voriconazol wordt niet beïnvloed door veranderingen in de pH van de maag.

### Distributie

Het distributievolume van voriconazol bij steady-state wordt geschat op 4,6 l/kg. Dit wijst op een uitgebreide distributie 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 ( $AUC_{\tau}$ ) vertonen dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers. Heterozygote, snelle metaboliseerders vertonen gemiddeld een 2 keer hogere blootstelling aan voriconazol dan hun homozygote, snel metaboliserende tegenhangers.

De belangrijkste metaboliet van voriconazol is het N-oxide dat 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  $AUC_{\tau}$  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  $AUC_{\tau}$  aangetoond worden tussen gezonde oudere mannen en gezonde oudere vrouwen ( $\geq 65$  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  $AUC_{\tau}$  bij gezonde oudere mannen ( $\geq 65$  jaar) respectievelijk 61% en 86% hoger dan bij gezonde jonge mannen (18-45 jaar). Er werden geen significante verschillen in  $C_{max}$  en  $AUC_{\tau}$  gevonden tussen gezonde oudere vrouwen ( $\geq 65$  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 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 ( $AUC_{\tau}$ ) 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 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 rubriek 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<sub>τ</sub> 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 rubriek 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**

Sulfobutylbetadex natrium (cyclodextrine)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Voriconazol 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 voriconazol 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). Voriconazol 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 voriconazol 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 Voriconazol wordt gebruikt. Voriconazol mag niet verdund worden met 4,2% natriumbicarbonaat infusievloeistof.

De verenigbaarheid met andere concentraties is niet bekend.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

#### Na reconstitutie van de oplossing:

Voor de gereconstitueerde oplossing is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C.

#### Na verdunning van de oplossing voor infusie:

Chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossingen voor infusie is aangetoond gedurende 3 uur bij 15 °C tot 30 °C.

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.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

30 R 30 ml heldere buisvormige type-I glazen injectieflacon met lyogrijze bromobutylrubberen stop en rode flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

Het poeder wordt 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 voriconazol injectieflacon weg als het vacuüm het verdunningsmiddel niet in de injectieflacon trekt. Het wordt aanbevolen een standaard (nietautomatische) 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.

### **Vereiste volumes van het voriconazol concentraat à 10 mg/ml**

Lichaamsgewicht (kg)	Volume van het voriconazol 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**

Amarox Pharma B.V.  
 Rouboslaan 32  
 2252 TR Voorschoten  
 Nederland

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

RVG 131564

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**