

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Farrokh S. J Pharm Pract 2019;32:589-94 doi: 10.1177/0897190018760621	voriconazol iv + rifampicine	man (32) chronisch op prednison krijgt central nervous system (CNS) aspergillosis. Start high-dose i.v. voriconazol 8.5 mg/kg 2dd, dit vanwege mogelijk resterend effect van recent gebruik rifampicine (2 dagen daarvoor rifampicine gestaakt): voriconazol Cmin 2 µg/ml; steeds gemonitord en dosis aangepast, streefwaarde Cmin 2-5 µg/ml; dag 24 Cmin ondetecteerbaar bij dosis 5.5 mg/kg 2dd; dosis verder verhoogd naar 8.5 mg/kg 2dd ter voorkoming therapeutisch falen; bij deze dosis op dag 48 Cmin 1.1 µg/ml; dosis aangepast 6.5 mg/kg 3dd, aangepaste streefwaarde Cmin 5-8 µg/ml, 16 dagen later op dag 74 Cmin 27.2 µg/ml. Auteurs: in this case, rifampin's inductive effects were notable for at least 13 days. Daarna: In the absence of interacting medications, we attribute this level to autoinduction metabolism of IV voriconazole. Dose escalations were done on day 24 and day 48. Of note, every 8-hour frequency was used (*15% total dose increase) after suspecting the second auto-induction on day 48. Previous case reports suggest that voriconazole autoinduction usually occurs with prolonged therapy(*2 months), but it can occur as early as 7 days with high initial doses.	2D
Cojutti P. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016;118:474-9. doi: 10.1111/bcpt.12530.	voriconazol + rifampicine, fenobarbital of carbamazepine	Cmin voriconazol 2.6 mg/l (alleen), 2.2 mg/l (icm remmer plus inductor), 4.2 mg/l (icm remmer). Regime: retrospectieve analyse bij hematologische patienten: 27 alleen voriconazol, 35 tevens CYP-remmers (omeprazol/pantoprazol), 21 tevens CYP-remmers (ome/pantoprazol) plus inductoren (fenobarbital, rifampicine of carbamazepine). Auteurs: metabolisme via CYP2C19 (hoofdroute) en in mindere mate via CYP2C9 and CYP3A4	2D
Rommers MK. PW WP 2009;3:208-10.	voriconazol + rifampicine	afname Cmin voriconazol van 2 mg/l naar ondetecteerbaar, 3 resp. 7 dagen na start rifampicine 600 mg 1dd bij man (54) op voriconazol 200 mg 2dd, en ondanks preventiegedosisverhoging voriconazol naar 350 mg 2dd; voriconazol verder verhoogd naar 500 mg 2dd, 2 dagen later nog steeds ondetecteerbare dalsspiegel; voriconazol gestaakt en amfotericine gestart. Streefwaarden 1.0-1.6 mg/l.	1D

Geist MJ. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3455-6.	voriconazol + rifampicine	afname Cmax voriconazol met 99% (3.92→0.04µg/ml) en AUC van 27.4 naar 0.145 h.µg/ml bij 1 patiënt op voriconazol 200 mg 2dd die rifampicine gedurende 30 dagen had gebruikt. Tevens toename ratio metaboliet/voriconazol, voor N-oxide 45x, OH-voriconazol 178x en di-OH-voriconazol 422x. De metabolieten zijn inactief. De patiënt deed mee in een studie naar de steady-state kinetiek van voriconazol, waarbij 31 patiënten voriconazol kregen (oplaaddosis 400 mg, daarna 200 mg 2dd gedurende ten minste 14 dagen). Rifampicine werd bij deze ene patiënt gestart wegens aanhoudende koorts na chemotherapie, 1 week na start van de studie met voriconazol. Pas op dag 36 van de studie werd dit ontdekt. De dosering rifampicine wordt niet vermeld. Auteurs: omdat voriconazol verantwoordelijk is voor de werking, en niet de metabolieten, zal er een verminderde effectiviteit van voriconazol zijn.	1D
SPC Vfend Vfend Prescribing Information Highlights http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=618 Geraadpleegd 4-6-2015	voriconazol + rifampicine	afname Cmax voriconazol met 93% en AUC met 96% door rifampicine 600 mg 1dd. rifampin 600 mg 1dd decreased the steady state Cmax and AUC _T of voriconazole (200 mg 2dd × 7 days) by an average of 93% and 96%, respectively, in healthy subjects.	1D

Overig	Stof	Effect
SPC Vfend Vfend Full Prescribing Information Vfend Scientific Discussion	voriconazol + rifampicine	combinatie met rifampicine is gecontraïndiceerd. Voriconazol is substraat voor CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Doubling the dose of voriconazole to 400 mg Q12h does not restore adequate exposure to voriconazole during coadministration with rifampin. Contraindicated. "The interaction potential of voriconazole is extensively and sufficiently studied <i>in vivo</i> . The AUC of voriconazole was decreased due to the concomitant intake with rifampicin (96%). PK/PD analysis did not detect any relationship between plasma levels of voriconazole and efficacy, in terms of successful treatment of fungal infection. Comparison of MIC with clinical outcome, as well as MIC with clinical outcome plus the mean voriconazole plasma concentration for each treated patient did not reveal any obvious relationship between these parameters. With the current analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics, therefore, plasma levels do not predict successful outcome."
Li TY. J Clin Pharm Ther 2017;42:135-146. doi: 10.1111/jcpt.12493.	voriconazol + div. inductoren	review, 16 studies: 3 randomized controlled trials, 5 single-arm before-after studies, 6 cohort studies and 2 case reports. Of the 11 inducers reviewed, efavirenz, ritonavir (chronic use), phenytoin, rifampin and rifabutin significantly decreased mean AUC and Cmax of voriconazole; St John's wort significantly decreased only mean AUC; rifampin, rifabutin, phenobarbital and carbamazepine significantly decreased mean Cmin. Etravirine did not reveal any such influence.

Overig	Stof	Effect
www.fungalpharmacology.org. Geraadpleegd 29-6-2018.	voriconazol + rifampicine	Avoid. If concomitant use is required, increase maintenance dose of voriconazole to 5 mg/kg i.v. BID or from 200 to 350 mg oral BID (100 to 200 mg oral BID in patients < 40 kg) and assess voriconazole plasma concentrations to ensure antifungal efficacy. → WFG 14-7-15: deze dosisaanpassing niet overnemen, spiegels blijven ondetecteerbaar ondanks dosisverhoging.
Howard A. Ann Pharmacother 2008;42:1859-64.	voriconazol	studie naar relatie voriconazol spiegels en effect bij invasieve aspergillose. Een standaardrange is niet gevonden, maar meestal wordt een dalspiegel 1-6 µg/ml aangehouden.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 5-10-23: afname azol = ernstscore D (in verleden ook wel als A gescoord, soms als D).

WFG 26-6-18: koppelen als inductor: carbamazepine, efavirenz, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, primidon, rifampicine, ritonavir, dit op basis van bewijs en inductie CYP2C19 (naast CYP3A4). Niet koppelen: enzalutamide (geen bewijs), mitotaan (geen 2C19-inductor en geen bewijs) en nevirapine (geen 2C19-inductor en geen bewijs).

- Idem 12-5-09: discussie over score ernst, er is alleen kinetisch effect gezien en door hoger te scoren lijkt het of het effect al bewezen is. Maar tot dusver is spiegelafname azol gescoord als D. 'Poldermodel'. Er zijn ziekenhuizen waarbij voriconazol gemonitord wordt.

- Idem 24-3-09: caspofungine heeft een ander spectrum en is dus geen alternatief. Posaconazol is alleen oraal beschikbaar en kan niet worden gebruikt als de patiënt wordt beademd. Conclusie: de voorschrijver moet worden geattendeerd op de interactie. Het is mogelijk de voriconazolspiegel te monitoren. De afhandeling moet/kan niet te gedetailleerd zijn, dit is maatwerk (voor de intensivist).

PubMed mei 2017: nieuwe informatie, Cojutti 2016 en Li 2017.

Stockley: exposure to voriconazole is very markedly reduced by rifampicin, combination is contraindicated.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 juni 2018

Voriconazol + Carbamazepine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Cojutti P. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016;118:474-9.	voriconazol + carbamazepine	zie bij A, Voriconazol + rifampicine	2D

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Vfend	voriconazol + carbamazepine	niet onderzocht, maar gecontraïndiceerd.
Malingré MM. Br J Clin Pharmacol 2012;74:205-6. doi: 10.1111/j.1365- 2125.2011.04156.x.	voriconazol + carbamazepine	subtherapeutische C _{min} voriconazol bij gebruik carbamazepine 200 mg 2dd bij vrouw (62) en ultrarapid metabolizer CYP2C19: start oraal voriconazol, oplaaddosis 400 mg 2dd op dag 1 en vervolgens 200 mg 2dd: op dag 5 zeer lage C _{min} <0.3 mg/l (streefwaarde 1–2 tot 5 mg/l); switch naar iv, oplaaddosis 6 mg/kg en vervolgens 5 mg/kg 2dd, deze dosering is aanbevolen bij combi met een inductor; op dag 9 nog subtherapeutische C _{min} 0.5 mg/l. Voriconazol gestaakt, start caspofungine. Vanwege extreem lage spiegels werd CYP2C19 ultrarapid metabolisme vermoed, dit is bevestigd, bleek homozygote ultrarapid CYP2C19*17/17 genotype. →WFG 26-6-18: niet onderbouwend gezien ultrarapid metabolizer CYP2C19.
www.fungalpharmacology.org. Geraadpleegd 29-6-2018.	voriconazol + carbamazepine	Avoid. If concomitant use is required, monitor for signs and symptoms of breakthrough infection when carbamazepine is initiated or dose is increased. Assess voriconazole plasma concentrations to ensure antifungal efficacy and increase dose if necessary. Monitor for increased carbamazepine toxicity and adjust dose if necessary.

Opmerkingen

Stockley: carbamazepine is predicted to lower the concentration of voriconazole; geeft geen studies op.

PubMed juni 2017: Malingré 2012 en Cojutti 2016.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Voriconazol + Fenobarbital

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Cojutti P. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016;118:474-9.	voriconazol + fenobarbital	zie bij A, Voriconazol + rifampicine	2D

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Vfend	voriconazol + fenobarbital	niet onderzocht, maar gecontraïndiceerd.
Muldrew KM. Pharmacotherapy 2005;25:893-8.	voriconazol + fenobarbital	preterm kind (27 weken gestatie) van 14 dagen krijgt oa iv voriconazol 6 mg/kg 2dd en fenobarbital; op dag 4 voriconazolspiegel 3.27 µg/ml direct na, en 0.33 µg/ml 6 h na infusie, dit is veel lager dan wordt bereikt bij kinetische studies bij volwassenen; dosis verhoogd naar 6 mg/kg 3dd: serumspiegel 5.33 µg/ml 30 min na en 2.67 µg/ml 6 h na infusie, vergelijkbaar met volwassenen. →WFG 26-6-18: niet onderbouwend, preterm kind.

Opmerkingen

Stockley: phenobarbital is predicted to markedly decrease voriconazole levels; geeft geen studies op.

PubMed: fenobarbital + vorico: niets extra.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Voriconazol + Fenytoïne

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Purkins L. Br J Clin Pharmacol 2003;56 Suppl 1:37-44.	voriconazol + fenytoïne	effect fenytoïne op voriconazol 200 mg: afname Cmax met 50% en AUC met 70%; dosisverhoging voriconazol van 200 naar 400 mg 2dd compenseert voor dit effect. Regime: voriconazol 200 en 400 mg 2dd + fenytoïne 300 mg 1dd of placebo op dag 8-21, 21 vrijwilligers	3D
	fenytoïne + voriconazol	Effect voriconazol op fenytoïne: toename Cmax fenytoïne 1.7x en AUC 1.8x Regime: voriconazol 400 mg 2dd + fenytoïne 300 mg 1dd, 15 vrijwilligers Auteurs: monitor plasma fenytoïnespiegel en pas zo nodig fenytoïnedosis aan. Verhoog voriconazol.	
SPC VFend	voriconazol + fenytoïne en andersom	afname voriconazol Cmax 49% en AUC 69% tevens toename fenytoïne Cmax 1.7x en AUC 1.8x	1D
Alffenaar JW. Br J Clin Pharmacol 2009;68:462-3. Letter to editor. + Spriet I. Br J Clin Pharmacol 2010;69:701-2. Letter to editor.	voriconazol + fenytoïne	retrospectief uit database ziekenhuis, 3 patiënten met maligne lymfoom; bij combi met fenytoïne wordt voriconazoldosis verhoogd naar 400 mg 2dd:ondanks dosisverhoging zeer lage spiegel voriconazol, 0.1–0.2 mg/l; patiënten geen mutaties in CYP2C9 of CYP2C19. Auteurs: combi vermijden, dosisverdubbeling voriconazol kan effect interactie niet ondervangen. Ingezonden reactie - dosisverhoging kan effect interactie wel ondervangen: vrouw met niertransplantaat krijgt oraal voriconazol 200 mg 2dd na oplaaddosis. Op dag 4 start fenytoïne, 5 dagen later verhoging voriconazol naar 300 mg 2dd, en iv ipv oraal voriconazol, spiegel 2.6 mg/l op dag 9–11; na staken fenytoïne en zelfde dosis voriconazol spiegel 2.5 mg/l; na dosisverlaging voriconazol naar 240 mg 2dd spiegel 3.5 mg/l op dag 23-25. → WFG: discussie over deze 2 referenties. Spriet maakt aannemelijk dat de lage vori-spiegel optreedt tgv een interactie én dat dit is op te vangen door dosisaanpassing. Vlg Spriet is de zeer lage vori-spiegels bij Alffenaar mogelijk een gevolg van zijn van 2 factoren: bio-availability (bij severely ill patiënts) en/of interactie. Bij Spriet wordt gecorrigeerd voor mogelijke slechte opname door i.v te gaan toedienen, bij Alffenaar wordt daarvoor niet gecorrigeerd. Daarom blijft het bij Alffenaar de vraag aan welke van de 2 factoren je de lage vori-spiegels moet wijten. Alffenaar stelt zelf dat " These 3 cases show. . . the DDI seems to be more profound in ill patiënts" en geeft daarmee ook aan dat hij niet de DDI zelf aantoot, maar (uitgaande van het bestaan van deze interactie) dat hij iets aantoot over de ernst daarvan bij (1) severely ill patiënts die (2) ORAAL vori gebruiken).	1D

Overig	Stof	Effect
SPC VFend	fenytoïne + voriconazol	vermijd combinatie, anders controle fenytoïnespiegel Fenytoïne kan gelijktijdig met voriconazol toegediend worden mits deonderhoudsdosis voriconazol is verhoogd tot 5 mg/kg 2dd IV of van 200 mg tot 400 mg2dd oraal (100 mg tot 200 mg 2dd oraal bij patiënten vanminder dan 40 kg)

Curigliano G. Ann Oncol 2006;17:1174-5.	fenytoïne + voriconazol	gaat niet over interactie; casus van toxic epidermal necrolysis tijdens gebruik voriconazol bij invasieve aspergillose na chemotherapie; patiënt gebruikte tevens fenytoïne.
Gerzenshtein L. Ann Pharmacother 2005;39:1342-5.	voriconazol + fenytoïne	therapiefalen bij Candida infectie bij immuungecompromitteerde patiënt: vrouw (27) op fenytoïne 400 mg/dag en immunosuppressiva vanwege SLE krijgt voriconazol 300 mg 2dd vanwege aspergillusinfectie; na 1 maand Cmin 0.2 µg/ml en geen klinische verbetering, daarom voriconazol verhoogd naar 400 mg 2dd; 9 dagen later Cmin 0.68 µg/ml; ong. 6 weken later orale candidiasis, voriconazol verder verhoogd naar 400 mg 3dd, verbetering. Auteurs: probable volgens Naranjo probability scale. Voriconazole is metabolized primarily by CYP2C19, as well as CYP2C9 and CYP3A4. → WFG 26-6-18: niet onderbouwend; er zijn meerdere oorzaken mogelijk zoals gebruik immunosuppressiva, er is geen keuze te maken.
www.fungalpharmacology.org. Geraadpleegd 29-6-2018.	voriconazol + fenytoïne	Avoid. If concomitant use is required, increase maintenance dose of voriconazole to 5 mg/kg i.v. BID or from 200 to 400 mg oral BID (100 to 200 mg po BID in patients < 40 kg) to ensure antifungal efficacy. Monitor for increased phenytoin toxicity when voriconazole is initiated/dose increased. Assess both voriconazole and phenytoin plasma concentrations, at least when either drug is initiated/discontinued or dose is altered.

Opmerkingen

Stockley: interaction is established. Dosisadvies fabrikant is niet altijd afdoende.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Voriconazol + Hypericum

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rengelshausen J. Clin Pharmacol Ther 2005;78:25-33.	voriconazol + hypericum en vice versa	- afname AUC voriconazol met 59% (23.5→9.6 h.µg/ml), toename klaring 2.4x (390→952 ml/min), afname t1/2 40% (8.2→4.9 h) bij gebruik hypericum gedurende 15 dagen; - kleine toename voriconazol Cmax (2.6→3.1 µg/ml) en AUC ₀₋₁₀ (12.7→15.5 h.µg/ml) dag 1 van gebruik hypericum Regime: hypericum 300 mg 3dd 15 dagen, oraal voriconazol 400 mg 1x op dag 1+15 bij 17 vrijwilligers Auteurs: de initiële kleine toename in Cmax en AUC na 1 dag hypericum wordt mogelijk veroorzaakt door inductie van 'transport limiting drug transport proteins'. Voor voriconazol is intestinaal transport nog niet beschreven, maar voor itraconazol wel (via P-gp). Een duidelijk relatie tussen plasmaspiegel voriconazol en effect is nog niet beschreven.	3D
SPC Vfend + Vfend - Full Prescribing Information www.media.pfizer.com	voriconazol + hypericum	afname AUC voriconazol (400 mg 1x) met 40-60% na 15 dagen hypericum (300 mg 3dd) = info Rengelshausen 2005	1D

Overig	Stof	Effect
SPC VFend	voriconazol + hypericum	combinatie gecontraïndiceerd. Hypericum geeft een kortdurend initieel remmend effect, gevolgd door inductie voriconazol metabolisme. Voriconazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4.
Scientific Discussion VFend	voriconazol	PK/PD analysis did not detect any relationship between plasma levels of voriconazole and efficacy, in terms of successful treatment of fungal infection. Comparison of MIC with clinical outcome, as well as MIC with clinical outcome plus the mean voriconazole plasma concentration for each treated patient did not reveal any obvious relationship between these parameters. With the current analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics, therefore, plasma levels do not predict successful outcome.
SPC Laif	hypericum	induceert 3A4, 2C9, 2C19 en P-gp

Opmerkingen

Stockley: de kleine initiëletoename in voriconazol absorptie is klinisch niet relevant.

PubMed juni 2017: verder niks.

WFG 12-5-2009: discussie over score ernst, in feite zie je alleen kinetisch effect (dus score A) en door hoger te scoren lijkt het of het effect al bewezen is (score D). Maar tot dusver is spiegelafname azol gescoord als D. 'Poldermodel'. Er zijn ziekenhuizen waarbij voriconazol gemonitord wordt. GIC gaat zoeken naar gegevens MIC-spiegels; er moet ook een review zijn over TDM-voriconazol. Dan wordt de score opnieuw bekeken.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Voriconazol + Efavirenz

F

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Damle B ea. Br J Clin Pharmacol 2008;65:523-30.	voriconazol + efavirenz	- vori 300 mg 1dd + efa vs vori 200 mg 1dd alleen : afname voriconazol AUC met 55% en Cmax 36% - vori 400 mg 1dd + efa vs vori 200 mg 1dd alleen : afname voriconazol AUC met 7%, toename Cmax 1.2x toename efavirenz AUC 1.2x, Cmax ongewijzigd Regime: voriconazol 300 of 400 mg 2dd + efavirenz 300 mg 1dd 7 dagen vs voriconazol 200 mg 2dd alleen of efavirenz 600 mg 1dd alleen; fixed- sequence studie, 16 mannelijke vrijwilligers.	3D
Liu P. J Clin Pharmacol. 2008;48:73-84.	voriconazol + efavirenz	afname voriconazol AUC met 80% en Cmax met 66% toename efavirenz AUC 1.43x en Cmax 1.37x. Regime: 1) voriconazol 200 mg 2dd (oplaad 400 mg 2dd op dag 1) of placebo ged. 3 dagen; 2) na 7- dagen washout efavirenz 400 mg 1dd 10 dagen, vervolgens tevens voriconazol 200 mg 2dd of placebo ged. 9 dagen (=dag 21-29);studie met 34 mannelijke vrijwilligers. Auteurs: combi vori 200 mg 2dd + efa 400 mg/dag (of hoger) is contraindicated due to the clinically significant effect of efa on vori pharmacokinetics. ↓voriconazol door inductie CYP2C19 en CYP2C9 door efavirenz; ↑efavirenz door remming CYP3A4 door voriconazol.	3D
SPC VFend, Stocrin	voriconazol + efavirenz	Voriconazol 200 mg 2dd + efavirenz 400 mg 1dd: voriconazol AUC ↓ 77%, Cmax ↓ 61% efavirenz AUC ↑ 1.4x, Cmax 1.4x Voriconazol 400 mg 2 dd + efavirenz 300 mg 1dd: *voriconazol AUC ↓ 7% (↓23 tot ↑13), Cmax ↑ 23 % (↓ 1 tot ↑ 53) **efavirenz AUC ↑17 % (↑ 6 tot ↑ 29), Cmax ↔ *vergeleken met 200 mg 2 ddalleen ** vergeleken met 600 mg 1dd alleen (competitieve remming van oxidatief metabolisme)	2D

Overig	Stof	Effect
SPC VFend, Stocrin	voriconazol + efavirenz	verhoog onderhoudsdosering voriconazol naar 400 mg 2dd en verlaag dosis efavirenz met 50% naar 300 mg 1dd; na staken voriconazol moet de begindosis efavirenz weer worden hervat. EFV induceert 3A4, 2B6 en UGT1A1.
Gerzenshtein L. Ann Pharmacother 2005;39:1342-5.	voriconazol + efavirenz	casus van therapiefalen bij Candida infectie bij immuun- gecompromitteerde patiënt: hiv-patiënt (50) op cART met oa efavirenz krijgt oraal voriconazol 200 mg 2dd vanwege pulmonale aspergillosis; Cmin 0.33 µg/ml, dosis naar 250 mg 2dd. Aspergillus-infectie klinisch stabiel, maar er ontstaat Candida oesofagitis; Cmin 1.12 µg/ml; dosis verder verhoogd naar 300 mg 2dd. Na een maand nog steeds oral thrush, Cmin 0.95 µg/ml, dosis naar 350 mg 2dd. Pathogeen bleek C. albicans resistent voor zowel fluconazol als voriconazol. Auteurs: probable volgens Naranjo probability scale. →WFG 26-6-18: niet onderbouwend, resistentie C.albicans voor voriconazol.
Li TY. J Clin Pharm Ther 2017;42:135-146.	voriconazol + efavirenz, etravirine	review. Of the 11 inducers reviewed, efavirenz significantly decreased mean AUC and Cmax of voriconazole; etravirine did not reveal any such influence.

Burger DM. Klinisch relevante interacties met anti-HIV-middelen. www.knmp.nl .	voriconazol + efavirenz	Efavirenz: verhoog dosering oraal voriconazol naar 400 mg 2x per dag en verlaag dosering efavirenz naar 300 mg 1x per dag (capsule/tablet); alternatief Etravirine.
www.fungalpharmacology.org . Geraadpleegd 29-6-2018.	voriconazol + efavirenz	Avoid coadministration of efavirenz and voriconazole at standard doses. Increase voriconazole maintenance dose to 400 mg BID and reduce efavirenz dose by 50% (i.e. 300 mg/day). Assess both efavirenz and voriconazole plasma concentrations when either drug is initiated/discontinued or dose is altered.

Opmerkingen

WFG 26-6-18: nevirapine (geen 2C19-inductor en geen bewijs) niet koppelen.
 SPC Viramune: voriconazol niet genoemd; NVP induceert 3A4.

PubMed: verder niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Voriconazol + Ritonavir

G

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Liu P. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3617-26.	voriconazol + ritonavir	Ritonavir 100 mg 2dd (booster): voriconazol ↓AUC met 39%, Cmax met 24% ritonavir ↓AUC met 14%, Cmax met 24%. Ritonavir 400 mg 2dd (therapeutisch): voriconazol ↓AUC met 82%, Cmax met 66%. Regime: 1) voriconazol200 mg 2dd (oplaad 400 mg 2dd op dag 1) of placebo 3 dagen; 2) na 7-dagen washout ritonavir 100 of 400 mg 2dd ged. 10 dagen, vervolgens erbij voriconazol 200 mg 2dd ged. 10 dagen; studie met 51 vrijwilligers. Auteurs: in elke groep 1 persoon met toename AUC voriconazol 2.5-3x, waarschijnlijk door ontbreken/tekort aan CYP2C19.	3D
SPC VFend, Norvir	voriconazol + ritonavir	getallen uit Liu 2007. Ritonavir 100 mg 2dd (booster): vori ↓Cmax 24% en AUC39%; ritonavir ↓Cmax 25% en AUC13%. Ritonavir 400 mg 2dd (therapeutisch): vori ↓Cmax 66% en AUC 82%; ritonavir Cmax en AUC↔	2D
Mikus G. Clin Pharmacol Ther 2006;80:126-35.	voriconazol + ritonavir	PM: voriconazol Cl158 (zonder) vs 22 ml/min (met ritonavir) EM: voriconazol klaring 34% lager (homozygoten) resp. 45% lager (heterozygoten) door ritonavir. Regime: ritonavir 300 mg 2dd of placebo 2 dagen, tevens voriconazol 400 mg 1-malig bij 1e dosis rtv of placebo; studie met 20 vrijwilligers.	3D

Overig	Stof	Effect
SPC VFend, Norvir	voriconazol + ritonavir	Ritonavir 100 mg 2dd (booster): vermijden, tenzij voordeel opweegt tegen nadeel. Ritonavir 400 mg 2dd (therapeutisch): gecontraïndiceerd.
Zhe L. J Clin Pharmacol 2017;57:235-246. EM: extensive metabolizer PM: poor metabolizer	voriconazol + ritonavir	EM CYP2C19: ↓voriconazol AUC met 33% en Cmin met 39%; rtv weinig beïnvloed PM CYP2C19: ↑voriconazol Cmax 4.4x en AUC 5.6x; rtv weinig beïnvloed Regime: voriconazol op dag 1-3, 7-dagen washout, dan atazanavir/rtv 300/100 mg 1dd op dag 11-30 en voriconazol op dag 21-30. Dosis voriconazol bij EM 200 mg 2dd (400 mg op dag 1 en 21), bij PM 50 mg 2dd (100 mg op dag 1 en 21). EM 24, PM 8 personen
Li TY. J Clin Pharm Ther 2017;42:135-146.	voriconazol + ritonavir	review. Of the 11 inducers reviewed, ritonavir significantly decreased mean AUC and Cmax of voriconazole.
Toy J. AIDS 2011;25:541-2. + reactie. Aouri M ea. AIDS 2012;26:776-8.	voriconazol + ritonavir	casus van hiv-patiënt op oa darunavir/ritonavir, etravirine die voriconazol 400 mg 2dd krijgt: toename etravirine en enorme afname Cmin darunavir/ritonavir; herstel na staken voriconazol. Reactie: casus waarbij dit niet wordt gezien.
Burger DM. Klinisch relevante interacties met anti-HIV-middelen. www.knmp.nl.	voriconazol + ritonavir	Ritonavir: geCI; alternatief atazanavir unboosted
www.fungalpharmacology.org. Geraadpleegd 29-6-2018.	voriconazol + ritonavir	low dose rtv (booster): coadministration not recommended. full dose rtv: avoid concurrent use. Monitor for voriconazole toxicity (at start ritonavir therapy) and signs and symptoms of breakthrough infection (at continued ritonavir therapy). Assess voriconazole plasma concentrations to ensure antifungal efficacy. Consider switching to unboosted atazanavir.

Opmerkingen

PubMed juni 2017: zie tabel.

Stockley: ritonavir induceert 2C19 en remt 3A4, overall effect bij steady-state is afname voriconazol (inductie 2C19 overheerst), bij 1e dosis rtv geeft toename voriconazol (remming 3A4). Polymorfisme speelt ook mee, bij poor metabolisers kan 3A4-remming een grotere rol spelen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		