



Pfizer Pharma GmbH

Linkstraße 10 | 10785 Berlin
Postfach 61 01 94 | 10922 Berlin
Telefon +49 (0)30 55 00 55 -01
Internet: www.pfizer.de

Wichtiger Sicherheitshinweis

Berlin, im September 2010

Mitteilung

über das mögliche Risiko für das Auftreten von Plattenepithelzellkarzinomen der Haut bei einer Langzeittherapie mit VFEND (Voriconazol)

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

die Pfizer Pharma GmbH möchte Sie mit diesem Brief über einen neuen Risikoverdacht bei Anwendung von Vfend informieren.

Zusammenfassung

- Bei einer Langzeittherapie mit Vfend traten wenige Fälle von Plattenepithelzellkarzinomen der Haut bei Patienten auf, die phototoxische Reaktionen und zusätzliche Risikofaktoren einschließlich einer Immunsuppression aufwiesen.
- Patienten sollen während einer Behandlung mit VFEND eine intensive oder längere Sonnenlichtexposition vermeiden und entsprechende Maßnahmen, wie schützende Bekleidung und ein Sonnenschutzmittel mit angemessenem Lichtschutzfaktor, anwenden.
- Abhängig vom klinischen und mykologischen Ansprechen des Patienten sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.
- Es ist nicht belegt, ob und wie weit Voriconazol zur Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms beiträgt.

Die Information in diesem Brief wurde mit der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA), dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Zulassungsinhaber abgestimmt.

Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken

In Auswertung von publizierten Fallserien und Einzelfallberichten in der Literatur sowie von Spontanmeldungen wurde festgestellt, dass bei Patienten mit phototoxischen Reaktionen bei einer Langzeittherapie mit Voriconazol (in der Mehrzahl der Fälle bei einer Therapiedauer >180 Tage) wenige Fälle von Plattenepithelkarzinomen der Haut aufgetreten sind.

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Haut bei diesen Patienten waren der Hauttyp, die kumulative Sonnenlichtexposition (UV-Strahlen) und eine Immunsuppression (insbesondere eine Langzeitimmunsuppression nach einer Chemotherapie oder einer Organtransplantation).

www.pfizer.de

Geschäftsführer: Dr. Andreas Penk (Vorsitzender), Peter Albiéz, Jürgen Braun, Dr. Tobias Eichhorn, Michael Klein,
Dr. Andreas Ludäscher, Dr. Thomas Reimann (Vorsitzender des Aufsichtsrates); Peter Erdmann – Registergericht: Charlottenburg
HRB 114629 B Bankverbindung: Citibank Global Markets Deutschland AG & Co KGaA (BLZ 502 109 00) 214 671 026



Es ist nicht belegt, ob und wie weit Voriconazol zur Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms beiträgt. Um das Risiko phototoxischer Effekte zu mindern, sollen Voriconazol-Patienten direktes Sonnenlicht vermeiden und entsprechende schützende Bekleidung und ein Sonnenschutzmittel mit angemessenem Lichtschutzfaktor anwenden.

Voriconazol sollte nur in den in der Fachinformation genannten Indikationen verschrieben werden (s. Anlage). Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Eine Langzeittherapie (länger als 6 Monate) sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Diese zusätzlichen Informationen wurden auch in der Packungsbeilage (Gebrauchsinformation) berücksichtigt.

Aufforderung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von VFEND umgehend an:

PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin, Fax 030 550054-10000.

oder an das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Fax 0228 207 5207, oder elektronisch über das Internet www.bfarm.de - Pharmakovigilanz – Formulare.

Information zur Kommunikation

Der Stand dieses Informationsbriefs ist August 2010.

Sollten Sie weitere Informationen wünschen, kontaktieren Sie bitte Pfizer Medical Information unter der Telefonnummer 030 550055-51000 oder Faxnummer 030 550054-10000.

Für weitergehende Informationen steht Ihnen auch gerne ein Pfizer-Mitarbeiter aus dem medizinischen Team zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

PFIZER PHARMA GmbH
ppa. PD Dr. med. Peter-Andreas Löschmann
Medical Director

PFIZER PHARMA GmbH
i. V. Dr. Ulrike Brunnmüller
Senior Medical Advisor

Anlage

Aktualisierte Fachinformation
Gegenüberstellung der Änderungen in der Fachinformation



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

VFEND® 50 mg Filmtabletten
 VFEND® 200 mg Filmtabletten
 VFEND® 40 mg /ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
 VFEND® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tabletten

50 mg: 1 Tablette enthält 50 mg Voriconazol.
 Sonstiger Bestandteil:
 63,42 mg Lactose-Monohydrat.

200 mg: 1 Tablette enthält 200 mg Voriconazol.

Sonstiger Bestandteil:
 253,675 mg Lactose-Monohydrat.

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Nach Rekonstitution mit Wasser enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 40 mg Voriconazol (siehe Abschnitt 6.6). Jede Flasche enthält 3 g Voriconazol.

Sonstiger Bestandteil:
 1 ml der Suspension enthält 0,54 g Sucrose.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1 ml enthält nach Rekonstitution 10 mg Voriconazol (siehe Abschnitt 6.6). Nach der Rekonstitution ist, bevor appliziert werden kann, eine weitere Verdünnung nötig. Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol.

Sonstiger Bestandteil:
 Eine Durchstechflasche enthält 217,6 mg Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

50 mg: Weiße, runde Tablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „VOR50“ auf der anderen Seite.

200 mg: Weiße, kapselförmige Tablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „VOR200“ auf der anderen Seite.

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes bis weißliches Pulver.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Voriconazol ist ein Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum für folgende Anwendungsgebiete:

- Behandlung der invasiven Aspergillose.
- Behandlung der Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten.
- Behandlung von Fluconazol-resistenten, schweren invasiven Candida-Infektionen (einschließlich durch *C. krusei*).
- Behandlung schwerer Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Scedosporium* spp. und *Fusarium* spp.

VFEND sollte in erster Linie bei Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Tabletten

VFEND Filmtabletten sollen im Abstand von mindestens einer Stunde vor oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

VFEND-Suspension zum Einnehmen soll im Abstand von mindestens einer Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

VFEND muss zuerst aufgelöst und dann verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6), bevor es als intravenöse Infusion angewendet wird. Nicht als Bolus injizieren.

Die empfohlene maximale Infusionsgeschwindigkeit von VFEND beträgt 3 mg/kg Körpergewicht pro Stunde für die Dauer von 1 bis 2 Stunden.

VFEND darf nicht über denselben Katheter oder dieselbe Kanüle gleichzeitig mit anderen Infusionslösungen infundiert werden. Selbst wenn die Infusionen über getrennte Zugänge erfolgen, darf VFEND nicht gleichzeitig mit Blutprodukten oder Kurzzeit-Infusionen konzentrierter Elektrolytlösungen verabreicht werden. Infusionen zur kompletten parenteralen Ernährung müssen bei gleichzeitiger Anwendung von VFEND **nicht** unterbrochen werden, sie müssen jedoch über einen getrennten Zugang erfolgen (siehe Abschnitt 6.2).

Vor und während einer Behandlung mit Voriconazol müssen Störungen des Elektrolythaushaltes, wie z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie kontrolliert, und ggf. ausgeglichen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Erwachsenen

Die Behandlung muss intravenös oder oral mit der unten angegebenen Anfangsdosis von VFEND begonnen werden, damit am ersten Behandlungstag Plasmaspiegel wie im Steady State erreicht werden. Aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit (96 %; siehe Abschnitt 5.2) ist ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform angebracht, sofern dies klinisch indiziert ist.

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Angaben zu den Dosierungsempfehlungen:

Dosierungsanpassung

Orale Therapie

Bei unzureichendem Ansprechen des Patienten kann die Erhaltungsdosis bei oraler Anwendung auf 300 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg kann die orale Dosierung auf 150 mg zweimal täglich erhöht werden.

Wenn Patienten die Behandlung mit der höheren Dosierung nicht vertragen, muss die orale Dosierung in Schritten von 50 mg auf die Erhaltungsdosis von 200 mg zweimal täglich (bzw. 100 mg zweimal täglich bei Patienten unter 40 kg Körpergewicht) verringert werden.

Phenytoin kann gleichzeitig mit Voriconazol angewendet werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol von 200 mg auf 400 mg oral zweimal täglich erhöht wird (bzw. von 100 mg auf 200 mg oral zweimal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg), siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

Rifabutin kann gleichzeitig mit Voriconazol verabreicht werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol von 200 mg auf 350 mg oral zweimal täglich erhöht wird (bzw. von 100 mg auf 200 mg oral zweimal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg), siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

Intravenöse Therapie

Wenn die Patienten die Behandlung mit 4 mg/kg KG zweimal täglich nicht vertragen, muss die intravenöse Dosis auf 3 mg/kg KG zweimal täglich verringert werden.

Rifabutin bzw. Phenytoin können gleichzeitig mit Voriconazol angewendet werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 5 mg/kg KG i.v. zweimal täglich erhöht wird (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Efavirenz kann gleichzeitig mit Voriconazol angewendet werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg alle 12 Stunden erhöht und die Dosis von Efavirenz um 50 %, d. h. auf 300 mg einmal täglich, verringert wird. Wenn die Therapie mit Voriconazol beendet wird, muss wieder die ursprüngliche Dosis von Efavirenz gegeben werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Abhängig vom klinischen und mykologischen Ansprechen des Patienten sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Bei einer mehr als sechs Monate andauernden Langzeittherapie sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erwogen werden. Vergleiche hierzu die Abschnitte 4.4 „Beson-

	Intravenös	Oral	
		Patienten ab 40 kg KG	Patienten unter 40 kg KG
Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden)	6 mg/kg KG alle 12 Stunden (in den ersten 24 Stunden)	400 mg (Suspension: 10 ml) alle 12 Stunden (in den ersten 24 Stunden)	200 mg (Suspension: 5 ml) alle 12 Stunden (in den ersten 24 Stunden)
Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)	4 mg/kg KG, zweimal täglich	200 mg (Suspension: 5 ml) zweimal täglich	100 mg (Suspension: 2,5 ml) zweimal täglich

dere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Nebenwirkungen an der Haut“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften – Dauer der Behandlung“.

Bei der intravenösen Darreichungsform darf die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten. Vergleiche hierzu die Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Nebenwirkungen an der Haut“, 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften – Dauer der Behandlung“ und 5.3 – „Präklinische Daten zur Sicherheit“.

Anwendung bei älteren Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Voriconazol wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit einer leichten bis schweren Einschränkung der Nierenfunktion keine Anpassung der oralen Dosierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Intravenöse Therapie

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) kommt es zu einer Kumulation des intravenösen Vehikels SBECD. Diese Patienten sollten vorzugsweise mit oralem Voriconazol behandelt werden, es sei denn, dass die Nutzen-Risiko-Bewertung bei einem derartigen Patienten die intravenöse Gabe von Voriconazol begründet. Die Serumkreatininwerte sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden und im Falle eines Anstiegs sollte der Wechsel zur oralen Voriconazol-Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Voriconazol wird mit einer Clearance von 121 ml/min hämodialysiert. In einer vierstündigen Hämodialyse wird Voriconazol nicht ausreichend eliminiert, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen.

Intravenöse Therapie

Das intravenöse Vehikel SBECD wird mit einer Clearance von 55 ml/min hämodialysiert.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit akuten Leberfunktionsstörungen (erhöhte Leberfunktionswerte: ALAT, ASAT) ist nicht erforderlich (jedoch wird im Hinblick auf eine Erhöhung der Leberwerte eine fortlaufende Kontrolle empfohlen).

Es wird empfohlen, bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) die angegebene Anfangsdosis von VFEND zu verwenden, die Erhaltungsdosis jedoch zu halbieren (siehe Abschnitt 5.2).

VFEND wurde bei Patienten mit schwerer chronischer Leberzirrhose (Child-Pugh C) nicht untersucht.

VFEND wurde mit einer Erhöhung von Leberwerten und klinischen Zeichen von Leberschäden, wie beispielsweise Gelbsucht, in Verbindung gebracht, und darf bei Patienten mit schweren Leberschäden nur verwendet werden, wenn der Nutzen das potenziel-

le Risiko überwiegt. Patienten mit schweren Leberschäden müssen bezüglich schädlicher Arzneimittelwirkungen sorgfältig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Anwendung bei Kindern:

Wegen unzureichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit kann VFEND für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen werden (siehe auch Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die empfohlene Erhaltungsdosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren beträgt:

	Intravenös*	Oral**
Anfangsdosis	Eine besondere intravenöse oder orale Anfangsdosis wird nicht empfohlen	
Erhaltungsdosis	7 mg/kg KG zweimal täglich	200 mg zweimal täglich

* Aufgrund einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 82 immungeschwächten Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren.

** Aufgrund einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 47 immungeschwächten Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren.

Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.2).

Die Dosierungsempfehlungen für die Pädiatrie ergeben sich aus Studien, in denen VFEND Suspension zum Einnehmen verabreicht wurde. Die Bioäquivalenz zwischen der Suspension zum Einnehmen und den Filmtabletten wurde bei Kindern nicht untersucht. Bedenkt man die angenommene limitierte gastrointestinale Transitzeit bei Kindern, kann die Resorption der Tabletten bei Kindern anders als bei den Erwachsenen sein. Für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren wird daher die Suspension zum Einnehmen empfohlen.

Wenn die intravenöse Dosis von 7 mg/kg KG zweimal täglich für pädiatrische Patienten unverträglich ist, kann aufgrund der pharmakokinetischen Populationsanalyse und der bisherigen klinischen Erfahrungen, eine Dosisreduktion von 7 mg/kg KG auf 4 mg/kg KG zweimal täglich erwogen werden. Hierdurch wird eine vergleichbare Exposition wie beim Erwachsenen unter 3 mg/kg KG zweimal täglich erreicht (siehe Abschnitt 4.2 Anwendung bei Erwachsenen).

Jugendliche von 12 bis 16 Jahren:

Dosierung wie bei Erwachsenen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung der CYP3A4-Substrate Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Chinidin mit VFEND ist kontraindiziert, da erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu QT_c-Verlängerung und selten zu Torsade de pointes führen können (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von VFEND mit Rifampicin, Carbamazepin und Pheno-

barbital ist kontraindiziert, da diese Arzneimittel die Plasmakonzentration von Voriconazol wahrscheinlich signifikant verringern können (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von VFEND mit hoch dosiertem Ritonavir (zweimal täglich 400 mg oder mehr) ist kontraindiziert, da Ritonavir in dieser Dosierung bei gesunden Menschen die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert (siehe Abschnitt 4.5; zu niedrigeren Dosen siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Ergot-Alkaloiden (Ergotamin, Dihydroergotamin), die CYP3A4-Substrate sind, ist kontraindiziert, da es durch erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu Ergotismus kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Sirolimus ist kontraindiziert, da Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Sirolimus signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit: VFEND darf bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen andere Azole nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Herz-Kreislauf-System

Einige Azole einschließlich Voriconazol wurden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit Risikofaktoren wie beispielsweise nach kardiotoxischer Chemotherapie, mit Kardiomyopathie, Hypokaliämie und Begleitmedikation, die ebenfalls dazu beigetragen haben könnte, kam es unter Voriconazol zu seltenen Spontanmeldungen von Torsade de Pointes. Bei Patienten mit möglichen Herzrhythmusstörungen muss Voriconazol mit Vorsicht eingesetzt werden, z. B. bei

- Kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung
- Kardiomyopathie, speziell bei bestehender Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehenden symptomatischen Arrhythmien
- Komedikation, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängert.

Vor Beginn und während einer Behandlung mit Voriconazol müssen Störungen des Elektrolythaushaltes, wie z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie, kontrolliert und ggf. ausgeglichen werden (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie an Probanden wurden die Auswirkungen einer Einmalgabe von bis zum 4fachen der üblichen Voriconazol-Tagesdosis auf das QT-Intervall untersucht. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QT-Intervalls von 500 msec überschritten (siehe Abschnitt 5.1).

Infusionsbedingte Reaktionen: Bei Anwendung der intravenösen Form von Voriconazol wurden infusionsbedingte Reaktionen – vor allem Flush und Übelkeit – beobachtet. Je nach Schwere der Symptome muss ein



Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Lebertoxizität: In klinischen Studien mit VFEND kam es gelegentlich zu Fällen schwerer Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis, Cholestase und fulminanten Leberversagens, auch mit tödlichem Ausgang). Fälle von Leberfunktionsstörungen wurden vor allem bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (vorwiegend bei malignen hämatologischen Erkrankungen) beobachtet. Vorübergehende Leberfunktionsstörungen, einschließlich Hepatitis und Gelbsucht, traten bei Patienten ohne sonstige, erkennbare Risikofaktoren auf. Mit Absetzen der Therapie waren die Leberfunktionsstörungen in der Regel reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Kontrolle der Leberfunktionsparameter: Patienten müssen zu Beginn der Behandlung mit Voriconazol hinsichtlich einer Störung der Leberfunktion untersucht werden; bei Nachweis erhöhter Leberwerte muss auch während der VFEND-Therapie eine routinemäßige Verlaufskontrolle erfolgen, um die Entstehung einer schwereren Leberfunktionsstörung zu erkennen. Die Untersuchungen sollten die Bestimmung der Leberfunktionsparameter (insbesondere Leberwerte und Bilirubin) beinhalten. Ein Therapieabbruch von VFEND ist in Betracht zu ziehen, sobald klinische Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine Leberschädigung hinweisen. Eine Kontrolle der Leberfunktionsparameter sollte sowohl bei Kindern wie auch bei Erwachsenen durchgeführt werden.

Nebenwirkungen am Auge: Es wurde über anhaltende Nebenwirkungen am Auge einschließlich verschwommenen Sehens, Optikusneuritis und Papillenödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nebenwirkungen an den Nieren: Bei schwerkranken Patienten wurde unter VFEND-Therapie akutes Nierenversagen beobachtet. Patienten, die Voriconazol erhalten, erhalten häufig gleichzeitig nephrotoxische Medikamente und leiden an Begleiterkrankungen, die zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen können (siehe Abschnitt 4.8).

Kontrolle der Nierenfunktionsparameter: Die Patienten müssen im Hinblick auf das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen überwacht werden. Dies sollte Laboruntersuchungen, vor allem Serumkreatinin, einschließen.

Überwachung der Pankreasfunktion: Patienten, speziell Kinder, mit Risikofaktoren für eine akute Pankreatitis (z. B. aufgrund vorangegangener Chemotherapie oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation) müssen während einer Behandlung mit VFEND eng überwacht werden. Hierbei kann eine Kontrolle der Serumamylase oder -lipase in Erwägung gezogen werden.

Nebenwirkungen an der Haut: In seltenen Fällen traten bei Patienten unter VFEND-Therapie exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom auf. Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht und VFEND muss

abgesetzt werden, wenn die Schädigung fortschreitet.

Unter VFEND kam es darüber hinaus zu Phototoxizität und Pseudoporphyrie. Es wird empfohlen, dass Patienten während einer Behandlung mit VFEND eine starke oder längere Sonnenlichtexposition vermeiden und, soweit möglich, entsprechende Schutzmaßnahmen, wie Bekleidung und ein Sonnenschutzmittel anwenden. Bei Patienten mit phototoxischen Reaktionen und zusätzlichen Risikofaktoren, einschließlich einer Immunsuppression, wurden unter einer Langzeittherapie Plattenepithelkarzinome an der Haut beobachtet. Der Arzt sollte daher die Notwendigkeit einer Verringerung der VFEND-Exposition erwägen (vergleiche hierzu die Abschnitte 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften – Dauer der Behandlung“). Wenn ein Patient Hautläsionen entwickelt, die ein Plattenepithelkarzinom vermuten lassen, sollte ein Absetzen von VFEND erwogen werden.

Einsatz bei Kindern: Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern unter zwei Jahren wurde bisher nicht untersucht (siehe auch Abschnitte 4.8 und 5.1). Voriconazol kann bei Kindern ab zwei Jahre eingesetzt werden. Eine Kontrolle der Leberfunktionsparameter sollte sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen durchgeführt werden. Die orale Bioverfügbarkeit kann bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren mit Malabsorption und für ihr Alter sehr niedrigem Körpergewicht eingeschränkt sein. In diesem Fall wird die intravenöse Gabe von Voriconazol empfohlen.

Phenytoin (CYP2C9-Substrat und ausgeprägter CYP450-Induktor): Wenn Phenytoin zusammen mit Voriconazol gegeben wird, wird eine sorgfältige Überwachung der Phenytoin-Spiegel empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Phenytoin muss vermieden werden, es sei denn, der therapeutische Nutzen überwiegt das mögliche Risiko (siehe Abschnitt 4.5).

Rifabutin (CYP450-Induktor): Wenn Rifabutin zusammen mit Voriconazol gegeben wird, wird eine sorgfältige Überwachung des Blutbildes und der Nebenwirkungen von Rifabutin (z. B. Uveitis) empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Rifabutin muss vermieden werden, es sei denn, der therapeutische Nutzen überwiegt das mögliche Risiko (siehe Abschnitt 4.5).

Methadon (CYP3A4-Substrat): Da die Methadon-Spiegel bei gleichzeitiger Gabe von Voriconazol anstiegen, wird während einer Komedikation mit Voriconazol eine häufige Kontrolle hinsichtlich Nebenwirkungen und Toxizitätserscheinungen von Methadon, einschließlich einer Verlängerung der QT_c-Zeit, empfohlen. Eine Dosisreduktion von Methadon kann notwendig werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kurz wirksame Opiate (CYP3A4-Substrate): Bei gleichzeitiger Anwendung von Voriconazol muss eine Dosisreduktion von Alfentanil und anderen, mit Alfentanil strukturverwandten und über CYP3A4 metabolisierten, kurz wirksamen Opiaten (z. B. Fentanyl und Sufentanil) erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5). Da die Halbwertszeit von Alfentanil,

wenn es zusammen mit Voriconazol gegeben wird, um das 4fache verlängert wird, kann eine längere Überwachung der Atmung notwendig werden.

Ritonavir (Ausgeprägter CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat): Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (zweimal täglich 100 mg) muss vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt den Gebrauch von Voriconazol (siehe Abschnitt 4.5; zu höheren Dosen siehe Abschnitt 4.3).

Efavirenz (CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat): Wenn Voriconazol zusammen mit Efavirenz gegeben wird, muss die Dosis von Voriconazol auf 400 mg alle 12 Stunden erhöht, und die Dosis von Efavirenz auf 300 mg alle 24 Stunden verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Natriumgehalt: Eine Durchstechflasche VFEND enthält 217,6 mg Natrium. Dies ist bei Personen unter natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen.

VFEND Filmtabletten enthalten Lactose und sollten Patienten mit dem seltenen, erblichen Krankheitsbild der Galactose-Intoleranz, einem Lactase-Mangel oder einer gestörten Glucose-/Galactoseresorption nicht verabreicht werden.

VFEND-Suspension zum Einnehmen enthält Sucrose und darf nicht an Patienten verabreicht werden, die an dem seltenen, erblichen Krankheitsbild einer Fructose-Intoleranz, einem Sucrase-Isomaltase-Mangel oder einer gestörten Glucose-/Galactoseresorption leiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, wurden Interaktionsstudien mit gesunden männlichen Erwachsenen bei oraler Mehrfachgabe von 200 mg Voriconazol zweimal täglich bis zum Erreichen des Steady State durchgeführt. Diese Ergebnisse sind auch für andere Populationen und Arten der Anwendung von Bedeutung.

Dieser Abschnitt erläutert die Wirkungen anderer Arzneimittel auf Voriconazol, die Wirkungen von Voriconazol auf andere Arzneimittel und wechselseitige Interaktionen. Die Wechselwirkungen in den ersten beiden Abschnitten sind wie folgt gegliedert: Arzneimittel, die kontraindiziert sind; Arzneimittel, die eine Dosisanpassung und eine engmaschige Überwachung klinischer und/oder biologischer Parameter erfordern; sowie diejenigen, die keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zeigen, jedoch in diesem therapeutischen Rahmen von klinischem Interesse sein könnten.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Voriconazol

Voriconazol wird durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert. Hemmer bzw. Induktoren dieser Isoenzyme können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol jeweils erhöhen bzw. erniedrigen.

Rifampicin (CYP450-Induktor): Rifampicin (600 mg einmal täglich) verringerte die C_{max} (maximale Plasmakonzentration) und AUC_{τ} (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve innerhalb eines Dosierungsintervalls) von Voriconazol um 93 % bzw. 96 %. Die gleichzeitige Verabreichung von Voriconazol und Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ritonavir (ausgeprägter CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat): Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Gabe von oralem Voriconazol (zweimal täglich 200 mg) mit hoch dosiertem (400 mg) bzw. niedrig dosiertem (100 mg) oralem Ritonavir wurden in zwei getrennten Studien an gesunden Probanden untersucht. Die hohen Ritonavir-Dosen (zweimal täglich 400 mg) reduzierten C_{max} und AUC von oralem Voriconazol im Steady State um durchschnittlich 66 % bzw. 82 %, wohingegen niedrig dosiertes Ritonavir (zweimal täglich 100 mg) C_{max} und AUC von Voriconazol um durchschnittlich 24 % bzw. 39 % verringerte. In der Hochdosis-Studie hatte die Gabe von Voriconazol keinen signifikanten Einfluss auf die durchschnittliche C_{max} und AUC von Ritonavir. In der Interaktions-Studie mit niedrig dosiertem Ritonavir wurde jedoch eine geringe Abnahme von C_{max} und AUC von Ritonavir im Steady State um durchschnittlich 25 % bzw. 13 % beobachtet. In beiden Ritonavir-Interaktionsstudien wurde jeweils eine Person als Ausreißer mit erhöhten Voriconazol-Spiegeln beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und hoch dosiertem Ritonavir (zweimal täglich 400 mg oder mehr) ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (zweimal täglich 100 mg) muss vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt den Gebrauch von Voriconazol (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Carbamazepin und Phenobarbital (ausgeprägte CYP450-Induktoren): Obwohl keine diesbezüglichen Untersuchungen vorliegen, können Carbamazepin oder Phenobarbital die Voriconazol-Plasmakonzentrationen wahrscheinlich deutlich verringern. Die gleichzeitige Verabreichung von Voriconazol mit Carbamazepin und Phenobarbital ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Cimetidin (unspezifischer CYP450-Hemmer, erhöht den pH-Wert des Magens): Cimetidin (400 mg zweimal täglich) erhöhte die C_{max} und AUC_{τ} von Voriconazol um 18 % bzw. 23 %. Eine Dosisanpassung von Voriconazol wird nicht empfohlen.

Ranitidin (erhöht den pH-Wert im Magen): Ranitidin (150 mg zweimal täglich) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die C_{max} und AUC_{τ} von Voriconazol.

Makrolid-Antibiotika: Erythromycin (CYP3A4-Hemmer, 1 g zweimal täglich) und Azithromycin (500 mg einmal täglich) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die C_{max} und AUC_{τ} von Voriconazol.

Johanniskraut (CYP450-Induktor; p-GP-Induktor): In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden bewirkte Johanniskraut zunächst eine kurzfristige Hemmung und anschließend eine Induktion des Metabolis-

mus von Voriconazol. Nach einer 15-tägigen Behandlung mit Johanniskraut (2-mal täglich 300 mg) verringerten sich die Plasmaspiegel nach Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Voriconazol um 40 bis 60 %. Deshalb ist die gleichzeitige Gabe von Voriconazol zusammen mit Johanniskraut kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkungen von Voriconazol auf andere Arzneimittel

Voriconazol hemmt die Aktivität der Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4. Daher kann die Anwendung von Voriconazol zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Substanzen führen, die durch diese CYP450-Isoenzyme metabolisiert werden.

Bei Patienten mit einer Begleitmedikation, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängert, muss Voriconazol mit Vorsicht angewendet werden. Wenn darüber hinaus die Möglichkeit besteht, dass Voriconazol die Plasmaspiegel von Substanzen, die über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert werden (bestimmte Antihistaminika, Chinidin, Cisaprid, Pimozid), erhöht, ist eine gleichzeitige Gabe kontraindiziert (siehe nachfolgenden Text und Abschnitt 4.3).

Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Chinidin (CYP3A4-Substrate):

Obwohl keine Untersuchungen vorliegen, ist die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid bzw. Chinidin kontraindiziert, da die Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu einer Verlängerung der QT_c -Zeit und in seltenen Fällen zu Torsade de pointes führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Sirolimus (CYP3A4-Substrat): Voriconazol erhöhte C_{max} und AUC_{τ} von Sirolimus (2 mg Einmalgabe) um 556 % bzw. 1014 %. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Sirolimus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ergot-Alkaloide (CYP3A4-Substrate): Obwohl keine Untersuchungen vorliegen, kann Voriconazol die Plasmakonzentration von Ergot-Alkaloiden (Ergotamin und Dihydroergotamin) erhöhen und zu Ergotismus führen. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Ergot-Alkaloiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ciclosporin (CYP3A4-Substrat): Bei stabilen Patienten mit Nierentransplantation erhöhte Voriconazol die C_{max} und AUC_{τ} von Ciclosporin um mindestens 13 % bzw. 70 %. Bei Anwendung von Voriconazol bei bereits bestehender Ciclosporin-Therapie wird empfohlen, die Ciclosporin-Dosis zu halbieren und die Ciclosporin-Spiegel sorgfältig zu überwachen. Erhöhte Ciclosporin-Spiegel wurden mit Nierentoxizität in Zusammenhang gebracht. Wird Voriconazol abgesetzt, müssen die Ciclosporin-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosierung muss gegebenenfalls erhöht werden.

Methadon (CYP3A4-Substrat): Bei Personen unter einer Methadon-Erhaltungsdosis (32 bis 100 mg einmal täglich) erhöhten sich bei gleichzeitiger oraler Gabe von Voriconazol (400 mg zweimal täglich am ersten Tag gefolgt von 200 mg zweimal täglich für vier Tage) die C_{max} und AUC_{τ} des pharmakolo-

gisch aktiven R-Methadon um 31 % bzw. 47 %. Die C_{max} und AUC_{τ} des S-Enantiomers dagegen erhöhten sich um 65 % bzw. 103 %. Die Plasmakonzentrationen von Voriconazol waren bei Komedikation mit Methadon vergleichbar mit den Voriconazol-Spiegeln (historische Daten) gesunder Probanden ohne Begleitmedikation. Während einer Komedikation wird eine häufige Kontrolle hinsichtlich Nebenwirkungen und Toxizitätserscheinungen von Methadon, einschließlich einer Verlängerung der QT-Zeit, empfohlen. Eine Dosisreduktion von Methadon kann notwendig werden.

Kurz wirksame Opiate (CYP3A4-Substrate):

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralem Voriconazol im Steady State erhöhte sich die AUC_{τ} einer Einzeldosis Alfentanil um das 6fache. Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Voriconazol muss eine Dosisreduktion von Alfentanil und anderen, mit Alfentanil strukturverwandten und über CYP3A4 metabolisierten, kurz wirksamen Opiaten (z. B. Fentanyl und Sufentanil) erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tacrolimus (CYP3A4-Substrat):

Voriconazol erhöhte die C_{max} und AUC_{τ} (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bis zum geringsten messbaren Wert) von Tacrolimus (0,1 mg/kg KG, Einzeldosis) um 117 % bzw. 221 %. Bei Anwendung von Voriconazol bei bereits bestehender Tacrolimus-Therapie wird empfohlen, die Tacrolimus-Dosis auf ein Drittel der Ausgangsdosis zu reduzieren und die Tacrolimus-Spiegel sorgfältig zu überwachen. Erhöhte Tacrolimus-Spiegel wurden mit Nierentoxizität in Zusammenhang gebracht. Wird Voriconazol abgesetzt, müssen die Tacrolimus-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosierung muss gegebenenfalls erhöht werden.

Orale Antikoagulantien:

Warfarin (CYP2C9-Substrat):

Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol (300 mg zweimal täglich) und Warfarin (30 mg Einzeldosis) erhöhte die maximale Prothrombinzeit um 93 %. Eine engmaschige Überwachung der Prothrombinzeit wird empfohlen, wenn Warfarin und Voriconazol gleichzeitig verabreicht werden.

Andere orale Antikoagulantien, z. B. Phenprocoumon, Acenocoumarol (CYP2C9-/CYP3A4-Substrate):

Obwohl keine diesbezüglichen Untersuchungen vorliegen, kann Voriconazol die Plasmakonzentrationen von Cumarinderivaten erhöhen und so die Prothrombinzeit verlängern. Wenn Patienten, die Cumarinpräparate erhalten, gleichzeitig mit Voriconazol behandelt werden, sollte die Prothrombinzeit engmaschig überwacht und die Dosierung der Antikoagulantien entsprechend angepasst werden.

Sulfonylharnstoffe (CYP2C9-Substrate):

Obwohl keine diesbezüglichen Untersuchungen vorliegen, kann die Anwendung von Voriconazol zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel der Sulfonylharnstoffe (z. B. Tolbutamid, Glipizid und Glyburid) führen und dadurch eine Hypoglykämie verursachen. Sorgfältige Kontrollen der Blutzuckerspiegel werden bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen.



Statine (CYP3A4-Substrate): Obwohl keine klinischen Untersuchungen vorliegen, wurde gezeigt, dass Voriconazol *in vitro* (Mikrosomen der menschlichen Leber) den Metabolismus von Lovastatin hemmen kann. Daher kann Voriconazol die Plasmaspiegel von Statinen erhöhen, die über CYP3A4 metabolisiert werden. Es wird empfohlen, eine Dosisanpassung des Statins bei gleichzeitiger Anwendung von Voriconazol in Betracht zu ziehen. Erhöhte Statin-Spiegel werden mit Rhabdomyolyse in Zusammenhang gebracht.

Benzodiazepine (CYP3A4-Substrate): Obwohl keine klinischen Untersuchungen vorliegen, wurde gezeigt, dass Voriconazol *in vitro* (Mikrosomen der menschlichen Leber) den Metabolismus von Midazolam hemmen kann. Daher führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Benzodiazepinen (Midazolam und Triazolam), und zu einer verlängerten sedierenden Wirkung. Es wird empfohlen, eine Dosisanpassung des Benzodiazepins bei gleichzeitiger Anwendung von Voriconazol in Betracht zu ziehen.

Vinca-Alkaloide (CYP3A4-Substrate): Obwohl keine Untersuchungen vorliegen, kann Voriconazol zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Vinca-Alkaloiden (z. B. Vincristin und Vinblastin) und somit zur Neurotoxizität führen.

Prednisolon (CYP3A4-Substrat): Voriconazol erhöhte die C_{max} und AUC_t von Prednisolon (60 mg Einzeldosis) um 11 % bzw. 34 %. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Digoxin (P-Glykoprotein-vermittelter Transport): Voriconazol hatte keinen signifikanten Einfluss auf die C_{max} und AUC_t von Digoxin (0,25 mg einmal täglich).

Mycophenolsäure (UDP-Glucuronyl-Transferase-Substrat): Voriconazol hat keine Auswirkungen auf C_{max} und AUC_t von Mycophenolsäure (1 g Einmalgabe).

Nichtsteroidale Entzündungshemmer (CYP2C9-Substrate): Voriconazol erhöhte die C_{max} und AUC von Ibuprofen (400 mg Einzeldosis) um 20 % bzw. 100 %. Voriconazol erhöhte die C_{max} und AUC von Diclofenac (50 mg Einzeldosis) um 114 % bzw. 78 %. Eine häufige Kontrolle hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und Toxizität im Zusammenhang mit NSAR wird empfohlen. Es kann eine Dosisanpassung der NSAR notwendig werden.

Wechselseitige Interaktionen

Phenytoin (CYP2C9-Substrat und ausgeprägter CYP450-Induktor): Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Phenytoin muss vermieden werden, es sei denn der therapeutische Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Phenytoin (300 mg einmal täglich) verringerte die C_{max} und AUC_t von Voriconazol um 49 % bzw. 69 %. Voriconazol (400 mg zweimal täglich, siehe Abschnitt 4.2) erhöhte die C_{max} und AUC_t von Phenytoin (300 mg einmal täglich) um 67 % bzw. 81 %. Eine sorgfältige Überwachung der Phenytoin-Plasmaspiegel wird bei gleichzeitiger Verabrei-

chung von Phenytoin und Voriconazol empfohlen.

Phenytoin kann gleichzeitig mit Voriconazol verabreicht werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 5 mg/kg KG i.v. zweimal täglich, bzw. von 200 mg auf 400 mg oral zweimal täglich (von 100 mg auf 200 mg oral zweimal täglich bei Patienten unter 40 kg Körpergewicht) erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Rifabutin (CYP450-Induktor): Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Rifabutin muss vermieden werden, es sei denn der therapeutische Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Rifabutin (300 mg einmal täglich) verringerte die C_{max} und AUC_t von Voriconazol (200 mg zweimal täglich) um 69 % bzw. 78 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifabutin betragen die C_{max} und AUC_t von Voriconazol (350 mg zweimal täglich) 96 % bzw. 68 % der Werte bei alleiniger Anwendung von Voriconazol (200 mg zweimal täglich). Unter 400 mg Voriconazol zweimal täglich waren die C_{max} und AUC_t 104 % bzw. 87 % höher als mit 200 mg Voriconazol zweimal täglich alleine. Durch Voriconazol (400 mg zweimal täglich) erhöhten sich C_{max} und AUC_t von Rifabutin um 195 % bzw. 331 %.

Wenn die gleichzeitige Gabe von Rifabutin zusammen mit Voriconazol gerechtfertigt ist, kann die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 5 mg/kg KG i.v. zweimal täglich oder von 200 mg auf 350 mg oral zweimal täglich (von 100 mg auf 200 mg oral zweimal täglich bei Patienten unter 40 kg) (siehe Abschnitt 4.2) erhöht werden. Wenn Rifabutin zusammen mit Voriconazol gegeben wird, wird eine sorgfältige Überwachung des Blutbildes und der Nebenwirkungen von Rifabutin (z. B. Uveitis) empfohlen.

Omeprazol (CYP2C19-Hemmer; CYP2C19- und CYP3A4-Substrat): Omeprazol (40 mg einmal täglich) erhöhte die C_{max} und AUC_t von Voriconazol um 15 % bzw. 41 %. Eine Dosisanpassung von Voriconazol wird nicht empfohlen. Voriconazol erhöhte die C_{max} und AUC_t von Omeprazol um 116 % bzw. 280 %. Wird Voriconazol bei Patienten, die bereits Omeprazol erhalten, angewendet, wird empfohlen, die Dosierung von Omeprazol zu halbieren. Die Metabolisierung anderer Protonenpumpenhemmer, die CYP2C19-Substrate sind, kann ebenfalls durch Voriconazol gehemmt werden.

Orale Kontrazeptiva: Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und einem oralen Kontrazeptivum (einmal täglich 1 mg Norethisteron und 0,035 mg Ethinylestradiol) führte bei gesunden Frauen zu erhöhter C_{max} und AUC_t von Ethinylestradiol (+ 36 % bzw. + 61 %) und Norethisteron (+ 15 % bzw. + 53 %). Die C_{max} und AUC_t von Voriconazol erhöhten sich um 14 % bzw. 46 %. Vermutlich normalisieren sich die Voriconazol-Spiegel während der einwöchigen Einnahmepause wieder. Nachdem das Verhältnis zwischen Norethisteron und Ethinylestradiol während der Interaktion mit Voriconazol unverändert blieb, wird deren kontrazeptiver Effekt dadurch wahrscheinlich nicht beeinflusst. Obwohl in der klinischen Interaktionsstudie keine Zunahme der Häufigkeit hormonell

bedingter Nebenwirkungen beobachtet wurde, können höhere Estrogen- und Progesteron-Spiegel insbesondere zu Übelkeit und Menstruationsstörungen führen. Orale Kontrazeptiva mit anderen Dosen als 1 mg Norethisteron und 0,035 mg Ethinylestradiol wurden nicht untersucht.

Antiretrovirale Wirkstoffe:

Indinavir (CYP3A4-Hemmer und Substrat): Indinavir (800 mg dreimal täglich) hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die C_{max} , C_{min} und AUC_t von Voriconazol. Voriconazol hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die C_{max} und AUC_t von Indinavir (800 mg dreimal täglich).

Andere HIV-Protease-Hemmer (CYP3A4-Hemmer): *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Voriconazol den Metabolismus von HIV-Protease-Hemmern (z. B. Saquinavir, Amprenavir und Nelfinavir) hemmen kann. *In-vitro*-Studien haben auch gezeigt, dass die Metabolisierung von Voriconazol durch HIV-Protease-Hemmer gehemmt werden kann. Die möglichen Konsequenzen einer Kombination von Voriconazol mit anderen HIV-Protease-Hemmern beim Menschen können allerdings nicht alleine aus *In-vitro*-Studien abgeleitet werden. Patienten sollten daher während der gleichzeitigen Behandlung mit Voriconazol und HIV-Protease-Hemmern sorgfältig auf das Auftreten von toxischen Arzneimittelwirkungen und/oder auf einen Verlust an Wirksamkeit überwacht werden.

Efavirenz (ein nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer) (CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat): Voriconazol und Efavirenz in Standarddosierungen dürfen nicht zusammen gegeben werden. Im Steady State verringerte Efavirenz (400 mg einmal täglich oral) bei gesunden Probanden die Steady State C_{max} und AUC_t von Voriconazol um durchschnittlich 61 % bzw. 77 %. In derselben Studie erhöhte Voriconazol im Steady State bei gesunden Probanden die Steady State C_{max} und AUC_t von Efavirenz um durchschnittlich 38 % bzw. 44 %.

In einer anderen Studie an gesunden Probanden kam es bei einer Voriconazol-Dosis von 300 mg zweimal täglich zusammen mit niedrig dosiertem Efavirenz (300 mg einmal täglich) zu keiner ausreichenden Voriconazol-Exposition.

Im Vergleich zur alleinigen Gabe von 200 mg Voriconazol zweimal täglich erniedrigte sich die AUC_t von Voriconazol bei gesunden Probanden bei gleichzeitiger Gabe von 400 mg Voriconazol zweimal täglich zusammen mit 300 mg Efavirenz oral einmal täglich um 7 % und die C_{max} erhöhte sich um 23 %. Im Vergleich zur alleinigen Gabe von 600 mg Efavirenz einmal täglich erhöhte sich die AUC_t von Efavirenz um 17 %, die C_{max} war jedoch identisch. Diese Unterschiede werden nicht als klinisch signifikant angesehen.

Wenn Voriconazol zusammen mit Efavirenz gegeben wird, muss die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg zweimal täglich erhöht und die Dosierung von Efavirenz um 50 % verringert werden, d.h. auf 300 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2). Nach Beendigung der Therapie mit Voriconazol

ist die ursprüngliche Dosierung von Efavirenz wieder aufzunehmen.

Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) (CYP3A4-Substrate, -Hemmer oder CYP450-Induktoren): *In-vitro*-Studien zeigen, dass die Metabolisierung von Voriconazol durch Delavirdin gehemmt werden kann. Obwohl keine Untersuchungen vorliegen, kann die Metabolisierung von Voriconazol durch Nevirapin induziert werden. Eine *In-vivo*-Studie zeigte, dass Voriconazol die Metabolisierung von Efavirenz hemmt. Abgesehen von der Metabolisierung von Efavirenz kann Voriconazol auch die Metabolisierung von anderen NNRTI hemmen. Patienten müssen während der gleichzeitigen Anwendung von Voriconazol und NNRTI sorgfältig auf das Auftreten von toxischen Arzneimittelwirkungen und/oder auf einen Verlust an Wirksamkeit überwacht werden. Wenn Voriconazol zusammen mit Efavirenz gegeben wird, müssen Dosisanpassungen vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von VFEND bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien weisen auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

VFEND darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus.

Frauen im gebärfähigen Alter

Während der Behandlung mit VFEND müssen Frauen im gebärfähigen Alter immer wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

Stillzeit

Der Übergang von Voriconazol in die Muttermilch wurde nicht untersucht. Bei Beginn einer Behandlung mit VFEND muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

VFEND kann leichte Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es kann zu vorübergehenden und reversiblen Veränderungen der Sehfähigkeit (einschließlich verschwommenes Sehen, geänderte/verstärkte visuelle Wahrnehmung und/oder Photophobie) führen. Patienten müssen bei Auftreten dieser Symptome potenziell gefährliche Tätigkeiten wie das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen meiden.

4.8 Nebenwirkungen

Das Unbedenklichkeitsprofil von Voriconazol wurde anhand zusammengefasster Daten einer Sicherheitsdatenbank mit über 2000 untersuchten Personen (davon 1655 Patienten in Therapiestudien) bewertet. Es handelt sich hierbei um eine heterogene Population aus Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, HIV-infizierten Patienten mit oesophagealer Candidose

und refraktären Pilzinfektionen, nicht neutropenischen Patienten mit Candidämie oder Aspergillose und Probanden. Insgesamt erhielten 561 Patienten Voriconazol über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen, davon 136 Patienten, die Voriconazol über mehr als 6 Monate erhielten.

Da es sich bei der Mehrzahl der Studien um offene Studien handelte, werden in der folgenden Tabelle alle in Verbindung mit der Behandlung beobachteten Ereignisse nach Organsystemen und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ und $< 1/100$, gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$, selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$ und sehr selten $< 1/10.000$), sofern ein Kausalzusammenhang als möglich erachtet wurde. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Sehstörungen, Fieber, Hautausschlag, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen, periphere Ödeme und Bauchschmerzen. Der Schweregrad der Nebenwirkungen war im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Analyse der Sicherheitsdaten nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede festgestellt.

Berichtete Nebenwirkungen bei Personen, die Voriconazol erhielten

Organ-system	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Gastroenteritis, Grippe-symptome
Selten	Pseudomembranöse Koli-tis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Panzytopenie, Knochen-markdepression, Leukope-nie, Thrombozytopenie, Anämie, Purpura
Gelegentlich	Verbrauchschoagulopathie, Agranulozytose, Lymph-adenopathie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Sinusitis
Gelegentlich	Anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeitsreak-tionen
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	Nebennierenrindeninsuffi-zenz
Selten	Hyperthyreose, Hypothy-reose
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	
Häufig	Hypoglykämie, Hypokali-ämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depressionen, Ängstlich-keit, Halluzinationen
Selten	Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Benommenheit, Verwirr-heit, Tremor, Unruhe, Par-ästhesie
Gelegentlich	Hirnödem, Ataxie, Doppelt-sehen, Schwindel, Hypäs-thesie
Selten	Krampfanfall, Enzephalopa-thie, Guillain-Barré-Syn-drom, extrapyramidal-mo-torisches Syndrom, Schläf-rigkeit während der Infu-sion, periphere Neuropa-thie
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Sehstörungen (einschließ-lich verschwommenen Se-hens (siehe Abschnitt 4.4), Chromatopsie und Photo-phobie)
Gelegentlich	Papillenödem (siehe Ab-schnitt 4.4), Störungen des Sehnervs (einschließlich optischer Neuritis, siehe Abschnitt 4.4), Nystagmus, Skleritis, Blepharitis
Selten	N. opticus-Atrophie, Netz-hautblutungen, okulogyre Krisen, Hornhauttrübungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Selten	Hypoakusis, Tinnitus
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Periphere Ödeme
Gelegentlich	Kammerflimmern, ventriku-läre Arrhythmien, Synkope, Vorhofarrhythmien, supra-ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, Bradykardie
Selten	Torsade de pointes, ventri-kuläre Tachykardie, kom-pletter AV-Block, Schen-kelblock, AV-Rhythmus
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Thrombophlebitis, Hypoto-nie, Phlebitis
Selten	Lymphangiitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Akutes Atemnotsyndrom, Lungenödem, Atemnot, Brustschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	
Sehr häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
Gelegentlich	Pankreatitis, Peritonitis, Duodenitis, Gingivitis, Glossitis, Zungenödem, Dyspepsie, Verstopfung
Selten	Geschmacksstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Gelbsucht, cholestatische Gelbsucht



Gelegentlich	Leberinsuffizienz, Hepatitis, Lebervergrößerung, Cholezystitis, Gallensteine
Selten	Hepatisches Koma
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag
Häufig	Exfoliative Dermatitis, Gesichtsoedem, vermehrte Lichtempfindlichkeit der Haut, maculopapulöser Hautausschlag, maculärer Hautausschlag, papulärer Hautausschlag, Cheilitis, Pruritus, Alopezie, Hautrötung
Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, allergische Dermatitis, Urtikaria, Arzneimittelalexanthem, Psoriasis
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, diskoider Lupus erythematoses, Pseudoporphyrie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Rückenschmerzen
Gelegentlich	Arthritis
Selten	Hypertonus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie
Gelegentlich	Proteinurie, Nephritis,
Selten	Nierentubulusnekrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber
Häufig	Reaktionen/Entzündung an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Asthenie
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhte Leberwerte (einschließlich ASAT, ALAT, alkalischer Phosphatase, GGT, LDH, Bilirubin), Erhöhung des Kreatininpiegels
Gelegentlich	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Erhöhung des Harnstoffwerts im Blut, Hypercholesterinämie

Geschmacksveränderungen

In den zusammengefassten Daten von drei Bioäquivalenzstudien mit der Pulver-Form kam es in 12 Fällen (14 %) zu therapiebedingten Geschmacksveränderungen.

Sehstörungen

In klinischen Studien waren Sehstörungen durch die Behandlung mit Voriconazol sehr häufig. In diesen Kurzzeit- wie auch Langzeitstudien berichteten etwa 30 % der Patienten über eine veränderte/verstärkte visuelle Wahrnehmung, verschwommenes Sehen, Veränderung des Farbsehens oder

Photophobie. Diese Sehstörungen waren vorübergehend und bildeten sich in der Mehrzahl innerhalb von 60 Minuten spontan und vollständig zurück. Es wurden keine lang anhaltenden, klinisch signifikanten Sehstörungen beobachtet. Es gab Hinweise auf eine Abnahme der Häufigkeit bei wiederholter Anwendung von Voriconazol. Die Sehstörungen waren im Allgemeinen leicht, führten selten zu einem Therapieabbruch und waren nicht mit Langzeitfolgen verbunden. Die Sehstörungen stehen möglicherweise mit erhöhten Plasmakonzentrationen bzw. höheren Dosierungen in Zusammenhang.

Der Wirkungsmechanismus ist unbekannt, Wirkort ist höchstwahrscheinlich die Netzhaut.

In einer Studie mit Probanden, bei der der Einfluss von Voriconazol auf die Funktion der Retina untersucht wurde, führte Voriconazol zu einer Abnahme der Amplitudenhöhe im Elektroretinogramm (ERG). Das ERG misst elektrische Ströme in der Retina. Die ERG-Veränderungen verstärkten sich während der 29-tägigen Behandlung nicht und bildeten sich nach Absetzen von Voriconazol vollständig zurück.

Hautreaktionen

Bei mit Voriconazol behandelten Patienten kam es in klinischen Studien häufig zu Hautreaktionen, wobei diese Patienten jedoch an schweren Grunderkrankungen litten und gleichzeitig zahlreiche Arzneimittel erhielten. Die Mehrzahl der Ausschläge waren leicht bis mäßig. Selten entwickelten die Patienten schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und Erythema multiforme unter der Behandlung mit VFEND.

Patienten, die einen Hautausschlag bekommen, müssen engmaschig überwacht und VFEND muss abgesetzt werden, wenn es zu einer Zunahme der Hautschäden kommt.

Besonders bei Langzeitbehandlung wurde von Lichtempfindlichkeit berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Leberfunktionstests

Klinisch signifikante Transaminasenveränderungen wurden im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms bei 13,4 % (200/1493) der mit Voriconazol behandelten Personen beobachtet. Die abnormalen Leberfunktionstests stehen möglicherweise mit erhöhten Plasmakonzentrationen bzw. höheren Dosierungen in Zusammenhang. Die meisten Leberwertanomalien bildeten sich während der Therapie ohne Dosisanpassung bzw. nach einer Dosisanpassung oder Absetzen der Therapie zurück.

Bei Patienten mit anderen schweren Grunderkrankungen wurde Voriconazol in seltenen Fällen mit schwerer Lebertoxizität in Zusammenhang gebracht. Dazu gehören Fälle von Gelbsucht, seltene Fälle von Hepatitis und Leberversagen mit Todesfolge (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion

Bei der Infusion von intravenösem Voriconazol kam es bei gesunden Probanden zu anaphylaktoiden Reaktionen wie Flush, Fieber, Schwitzen, Tachykardie, Engegefühl im

Brustkorb, Atemnot, Schwächegefühl, Übelkeit, Juckreiz und Hautausschlag. Die Symptome traten unmittelbar nach Beginn der Infusion auf (siehe auch Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Kindern

Die Sicherheit von Voriconazol wurde bei 245 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis <12 Jahren untersucht. 87 pädiatrische Patienten wurden in pharmakokinetischen Studien mit Voriconazol behandelt und 158 im Rahmen von Therapieversuchen vor der Zulassung (compassionate use). Das Nebenwirkungsprofil bei diesen 245 pädiatrischen Patienten war ähnlich dem von Erwachsenen. Die Erfahrungen nach der Markteinführung lassen jedoch vermuten, dass Hautreaktionen (besonders Erytheme) bei Kindern häufiger auftreten können als bei Erwachsenen. Bei den 22 Patienten unter 2 Jahren, die Voriconazol in einem Compassionate-Use-Programm erhielten, wurden die folgenden Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit Voriconazol nicht ausgeschlossen werden konnte, berichtet: vermehrte Lichtempfindlichkeit der Haut (1), Arrhythmien (1), Pankreatitis (1), Bilirubinpiegel im Blut erhöht (1), Leberenzyme erhöht (1), Hautausschlag (1) und Papillenödem (1).

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Pankreatitis bei pädiatrischen Patienten berichtet.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien kam es in 3 Fällen zu einer unbeabsichtigten Überdosierung. Alle Patienten waren Kinder, die bis zum Fünffachen der empfohlenen intravenösen Voriconazol-Dosis erhielten. Als einzige Nebenwirkung wurde eine zehnmünütige Photophobie beobachtet.

Ein Antidot gegen Voriconazol ist nicht bekannt.

Voriconazol wird mit einer Clearance von 121 ml/min hämodialysiert. Das intravenöse Vehikel, SBECD, wird mit einer Clearance von 55 ml/min hämodialysiert. Bei einer Überdosis könnte eine Hämodialyse bei der Elimination von Voriconazol und SBECD unterstützend wirken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung – Triazol-Derivate
ATC-Code: J02A C03

Wirkmechanismus:

Voriconazol weist *in vitro* ein breites antimyzetisches Wirkspektrum mit antimyzetischem Potenzial gegen *Candida*-Spezies (einschließlich Fluconazol-resistenter *C. krusei* und resistenter Stämme von *C. glabrata* und *C. albicans*) auf sowie eine fungizide Aktivität gegen alle getesteten *Aspergillus*-Spezies. Zusätzlich zeigt Voriconazol *in vitro* eine fungizide Aktivität gegen neu auftretende Pilzpathogene, einschließlich solcher wie *Scedosporium* oder *Fusarium*, die gegenüber zur Verfügung stehenden Antimykotika nur bedingt empfindlich sind. Sein Wirkmechanismus beruht auf der

spode-Ov16vfe-0-0

September 2010

Hemmung der fungalen Cytochrom-P450-abhängigen 14 α -Sterol-Demethylierung, einem essenziellen Schritt der Ergosterol-Biosynthese.

In tierexperimentellen Studien zeigt sich eine Korrelation zwischen MHK-Werten und der Wirksamkeit bei experimentellen Mykosen. In klinischen Studien dagegen scheint kein Zusammenhang zwischen MHK-Werten und dem klinischen Erfolg zu bestehen. Ebenso scheint es keinen Zusammenhang zwischen den Plasmaspiegeln und der klinischen Wirksamkeit zu geben, was für Azol-Antimykotika typisch ist.

Mikrobiologie:

Die klinische Wirksamkeit (mit partieller oder vollständiger Remission, siehe unten unter „Klinische Erfahrungen“) wurde nachgewiesen bei Infektionen durch *Aspergillus* spp. einschließlich *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp. einschließlich *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* und bei einer beschränkten Anzahl von Infektionen mit *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* und *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. einschließlich *S. apiospermum*, *S. prolificans* und *Fusarium* spp.

Weitere behandelte Pilzinfektionen (häufig mit partieller oder vollständiger Remission) umfassten Einzelfälle von Infektionen mit *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. einschl. *P. marneffe*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Trichosporium* spp. einschließlich Infektionen durch *T. beigelii*.

In-vitro-Wirksamkeit wurde bei folgenden klinischen Isolaten nachgewiesen: *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*, wobei das Wachstum der meisten Stämme bei Voriconazol-Konzentrationen im Bereich von 0,05 bis 2 μ g/ml gehemmt wird.

In-vitro-Wirksamkeit wurde gegen die folgenden Pathogene nachgewiesen, deren klinische Relevanz jedoch unklar ist: *Curvularia* spp. und *Sporothrix* spp.

Untersuchungsmaterial für Pilzkulturen bzw. andere relevante Laboruntersuchungen (Serologie, Histopathologie) zur Isolierung und Bestimmung der ursächlichen Erreger sollte vor der Behandlung entnommen werden. Die Behandlung kann vor Kenntnis der Ergebnisse der Kulturen und anderen Laboruntersuchungen begonnen werden. Sobald diese Ergebnisse jedoch vorliegen, sollte die anti-infektive Therapie entsprechend angepasst werden.

Klinische Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Voriconazol sind bekannt. Höhere MHK-Werte korrelierten jedoch nicht immer mit einem klinischen Versagen und ein klinischer Erfolg wurde bei Patienten beobachtet, die mit Erregern infiziert waren, die gegenüber anderen Azolen resistent waren. Eine Korrelation der *In-vitro*-Wirk-

samkeit mit dem klinischen Ergebnis ist aufgrund der Komplexität der Patientengruppen schwierig, Breakpoints für Voriconazol müssen erst noch definiert werden.

Klinische Erfahrungen

Therapieerfolge werden in diesem Abschnitt als vollständige oder partielle Remission definiert.

Aspergillus-Infektionen – Wirksamkeit bei Aspergilliose-Patienten mit schlechter Prognose.

Voriconazol weist *in vitro* eine fungizide Wirkung gegen *Aspergillus* spp. auf. Die Wirksamkeit und der Nutzen von Voriconazol in Bezug auf das Überleben wurde im Vergleich mit konventionellem Amphotericin B bei der Primärtherapie einer akuten invasiven *Aspergillus*-Infektion, in einer offenen, randomisierten Multicenterstudie über 12 Wochen bei 277 immunbeeinträchtigten Patienten belegt. Bei 53% der mit Voriconazol behandelten Patienten kam es zu einem zufrieden stellenden Response (vollständiger oder partieller Rückgang aller zuordenbaren Symptome, Anzeichen, radiographischen oder bronchoskopischen Befunde zu Studienbeginn) im Vergleich zu 31% bei der Vergleichssubstanz. Die 84-Tage-Überlebensrate war bei Voriconazol signifikant höher als bei der Vergleichssubstanz und ein klinisch wie auch statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Voriconazol ergab sich sowohl für die Überlebenszeit als auch für die Dauer bis zum Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit.

Diese Studie bestätigte die positiven Ergebnisse einer früheren, prospektiv angelegten Untersuchung bei Patienten mit Risikofaktoren und schlechter Prognose, die graft-versus-host-disease und speziell cerebrale Infektionen einschlossen (die Letalität beträgt hierbei normalerweise fast 100%).

Die in diesen Studien behandelten Infektionen umfassten cerebrale, Sinus-, pulmonale und disseminierte Aspergillosen bei Patienten mit Knochenmarks- und Organtransplantationen, malignen hämatologischen Erkrankungen, Krebs und AIDS.

Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten

In einer offenen, vergleichenden Studie wurde die Wirksamkeit von Voriconazol im Vergleich zu einem Behandlungsschema aus Amphotericin B gefolgt von Fluconazol als Initialtherapie bei Candidämie bestätigt. In diese Studie wurden 370 nicht neutropenische Patienten (Alter > 12 Jahre) mit nachgewiesener Candidämie aufgenommen. Insgesamt 248 Patienten davon wurden mit Voriconazol behandelt. Darüberhinaus wurde bei 9 Patienten der Voriconazol-Gruppe und bei fünf Patienten der Amphotericin/Fluconazol-Gruppe mykologisch eine invasive Mykose nachgewiesen. Patienten mit Nierenversagen wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die mediane Behandlungsdauer in beiden Behandlungsarmen betrug 15 Tage. Bei der primären Analyse wurde eine „erfolgreiche“ Behandlung von dem bezüglich der Studienmedikation „blinden“ Bewertungsgremium folgendermaßen definiert: Abklingen oder Verbesserung aller klinischen Infektionszeichen und -symptome mit Eradikation von *Candida* aus dem Blut

und dem infizierten tiefen Gewebe 12 Wochen nach Behandlungsende. Patienten, die 12 Wochen nach Behandlungsende nicht untersucht werden konnten, wurden als Therapieversager eingestuft. In dieser Auswertung erwies sich in beiden Studienarmen bei 41% der Patienten die Behandlung als erfolgreich.

Bei einer Sekundäranalyse, bei der die Ergebnisse des Bewertungsgremiums zum letztmöglichen Untersuchungszeitpunkt (Behandlungsende bzw. 2, 6 oder 12 Wochen danach) herangezogen wurden, betrogen die Erfolgsraten in der Voriconazol-Gruppe 65% und in der Amphotericin/Fluconazol-Gruppe 71%. Die durch den Prüfarzt erfolgte Einstufung als Therapieerfolg zu jedem der möglichen Untersuchungszeitpunkte kann der folgenden Tabelle entnommen werden.

Zeitpunkt	Voriconazol (n = 248)	Amphotericin B → Fluconazol (n = 122)
Behandlungsende	178 (72%)	88 (72%)
2 Wochen danach	125 (50%)	62 (51%)
6 Wochen danach	104 (42%)	55 (45%)
12 Wochen danach	104 (42%)	51 (42%)

Schwere refraktäre Candida-Infektionen

Die Untersuchung umfasste 55 Patienten mit schweren refraktären *Candida*-Infektionen (einschließlich Candidämie sowie disseminierten und anderen invasiven *Candida*-Infektionen), die auf eine vorhergehende antimykotische Behandlung, vor allem mit Fluconazol, nicht angesprochen hatten. Ein Therapieerfolg wurde bei 24 Patienten (15 vollständige und 9 partielle Remissionen) erzielt. Bei Infektionen mit Fluconazol-resistenten *Candida*-Spezies, die nicht zur *albicans*-Gruppe gehörten, wurde ein Therapieerfolg bei 3/3 Infektionen mit *C. krusei* (vollständige Remissionen) und bei 6/8 Infektionen mit *C. glabrata* (5 vollständige Remissionen, 1 partielle) erzielt. Die Daten zur klinischen Wirksamkeit wurden durch begrenzte Empfindlichkeitsdaten bestätigt.

Scedosporium- und Fusarium-Infektionen

Voriconazol erwies sich gegen folgende seltene pathogene Pilze als wirksam:

Scedosporium spp. – Ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie mit Voriconazol wurde bei 16 (6 vollständige und 10 partielle Remissionen) von 28 Patienten mit *S. apiospermum* und bei 2 (beides partielle Remissionen) von 7 Patienten mit *S. prolificans* nachgewiesen. Darüber hinaus sprach auch einer von 3 Patienten mit Infektionen, die von mehr als einem Organismus einschließlich *Scedosporium* spp. verursacht wurden, auf die Therapie mit Voriconazol an.

Fusarium spp. – Sieben (3 vollständige und 4 partielle Remissionen) von 17 Patienten wurden erfolgreich mit Voriconazol behandelt. Von diesen 7 Patienten hatten drei Augeninfektionen, einer eine Sinus- und drei eine disseminierte Infektion. Vier weitere



Patienten litten an einer Fusariose und hatten zusätzlich eine Infektion mit mehreren Erregern; zwei der Patienten konnten erfolgreich behandelt werden.

Die Mehrzahl der Patienten, die eine Behandlung mit Voriconazol wegen der oben erwähnten, seltenen Infektionen erhielten, hatten eine vorausgegangene, antimykotische Behandlung entweder nicht vertragen oder ihre Mykosen erwiesen sich als therapieresistent.

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien erhielten 561 Patienten Voriconazol über mehr als 12 Wochen, davon 136 Patienten mehr als 6 Monate lang.

Erfahrungen bei pädiatrischen Patienten

61 Kinder im Alter von 9 Monaten bis zu 15 Jahren mit gesicherter oder wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektion, wurden mit Voriconazol behandelt. Darunter waren 34 Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren und 20 Patienten zwischen 12 und 15 Jahren. Bei der Mehrzahl (57/61) waren vorangegangene Antimykotika-Therapien erfolglos. Therapiestudien schlossen fünf Patienten im Alter von 12 bis 15 Jahren ein, die anderen Patienten erhielten Voriconazol im Rahmen des „compassionate use“-Programms. Grunderkrankungen bei diesen Patienten waren maligne hämatologische Erkrankungen und aplastische Anämien (27 Patienten) sowie chronische granulomatöse Erkrankungen (14 Patienten). Als häufigste Pilzinfektion wurde eine Aspergillose behandelt (43/61; 70 %).

Klinische Studien zur Untersuchung des QT-Intervalls

In einer plazebokontrollierten, randomisierten Einzeldosis-Crossover-Studie der Auswirkungen auf das QT-Intervall von Probanden wurden drei orale Einzeldosen Voriconazol und Ketoconazol überprüft. Dabei betrug der plazebo-adjustierte, mittlere Maximalanstieg des QT_c gegenüber dem Ausgangswert 5,1, 4,8 bzw. 8,2 msec nach 800, 1200 bzw. 1600 mg Voriconazol und 7,0 msec bei 800 mg Ketoconazol. In keiner Behandlungsgruppe wurde bei einem Probanden ein Anstieg des QT_c ≥60 msec gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QT-Intervalls von 500 msec überschritten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Voriconazol wurde bei Probanden, speziellen Populationen und Patienten bestimmt. Bei zweimal täglicher Gabe von 200 mg oder 300 mg Voriconazol über 14 Tage bei Patienten mit Aspergillose-Risiko (überwiegend Patienten mit malignen, lymphatischen oder hämatopoetischen Neoplasien) entsprachen die pharmakokinetischen Parameter wie schnelle und vollständige Resorption, Kumulation und nicht lineare Pharmakokinetik jenen bei Probanden.

Die Pharmakokinetik von Voriconazol ist infolge seiner Sättigungskinetik des Metabolismus nicht linear. Bei höheren Dosierungen wurden überproportionale Plasmaspie-

gel gemessen. Es wird geschätzt, dass die Erhöhung der oralen Gabe von Voriconazol von 200 mg zweimal täglich auf 300 mg zweimal täglich durchschnittlich zu einer 2,5fachen Zunahme der AUC_τ führt. Bei intravenöser oder oraler Gabe der empfohlenen Anfangsdosierungen werden annähernde Steady-State-Plasmaspiegel innerhalb der ersten 24 Stunden erreicht. Ohne die Anfangsdosis wurden beim Großteil der Patienten mit den zweimal täglichen Erhaltungsdosen am 6. Behandlungstag Steady-State-Plasmaspiegel erreicht.

Resorption

Voriconazol wird nach oraler Einnahme schnell und fast vollständig resorbiert, wobei nach 1 bis 2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Voriconazol nach oraler Gabe der Filmtabletten beträgt etwa 96 %. Eine Dosis von 200 mg der 40 mg /ml Suspension zum Einnehmen ist bioäquivalent mit der 200 mg Filmtablette. Bei Mehrfachgaben von Voriconazol in Verbindung mit sehr fettreichen Mahlzeiten reduzierten sich die C_{max} und AUC_τ um 34 % bzw. 24 % bei den Filmtabletten, bzw. um 58 % bzw. 37 % bei der Suspension zum Einnehmen.

Die Resorption von Voriconazol wird durch Änderungen des Magen-pH-Werts nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Voriconazol im Steady State beträgt ca. 4,6 l/kg, was auf eine ausgeprägte Gewebeverteilung schließen lässt. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 58 %.

Liquorproben von 8 Patienten des „compassionate use“-Programms erbrachten bei allen Patienten messbare Konzentrationen von Voriconazol.

Metabolismus

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Voriconazol durch die hepatischen Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert wird.

Die interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Voriconazol ist groß.

In-vivo-Studien ergaben, dass CYP2C19 wesentlich am Metabolismus von Voriconazol beteiligt ist. Dieses Enzym zeigt einen genetischen Polymorphismus. Es ist beispielsweise anzunehmen, dass 15 bis 20 % der asiatischen Bevölkerung verzögert verstoffwechsell. Bei der weißen und schwarzen Bevölkerung beträgt die Prävalenz einer langsamen Metabolisierung 3 bis 5 %. Aus Studien mit gesunden Weißen und Japanern geht hervor, dass bei verzögerter Metabolisierung durchschnittlich 4-fach höhere Voriconazol-Spiegel (AUC_τ) erreicht werden als bei Homozygoten mit schneller Metabolisierung. Heterozygote mit schneller Metabolisierung weisen durchschnittlich 2-fach höhere Voriconazol-Spiegel als Homozygote mit schneller Metabolisierung auf.

Der Hauptmetabolit von Voriconazol ist das N-Oxid. Nach Gabe von radioaktiv markiertem Voriconazol macht das N-Oxid 72 % der radioaktiv markierten Metaboliten im Plasma aus. Da dieser Metabolit eine minimale antimyketische Wirkung aufweist, trägt

er wahrscheinlich nicht zur Wirksamkeit von Voriconazol bei.

Elimination

Voriconazol wird über die Leber eliminiert, wobei weniger als 2 % der Dosis unverändert mit dem Harn ausgeschieden werden.

Nach intravenöser Mehrfachgabe von radioaktiv markiertem Voriconazol finden sich ca. 80 % der Radioaktivität, nach mehrfacher oraler Gabe 83 % im Harn wieder. Nach oraler oder intravenöser Gabe wird der Großteil (>94 %) der gesamten Radioaktivität innerhalb der ersten 96 Stunden ausgeschieden.

Die terminale Halbwertszeit ist dosisabhängig und beträgt bei 200 mg (oral) etwa 6 Stunden. Aufgrund der nichtlinearen Pharmakokinetik kann die terminale Halbwertszeit nicht zur Schätzung der Kumulation bzw. Elimination von Voriconazol herangezogen werden.

Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Zusammenhänge

Aus den gepoolten Daten von 10 Therapiestudien ergab sich ein Median der durchschnittlichen und maximalen Plasmaspiegel von 2425 ng/ml (Interquartilsbereich von 1193 bis 4380 ng/ml) bzw. von 3742 ng/ml (Interquartilsbereich von 2027 bis 6302 ng/ml). Eine positive Korrelation zwischen mittleren, maximalen oder minimalen Plasmaspiegeln und klinischer Wirksamkeit wurde in Therapiestudien nicht beobachtet.

Die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Analysen der Daten aus klinischen Studien ergaben eine positive Korrelation zwischen den Voriconazol-Plasmaspiegeln und Abweichungen der Leberwerte bzw. Sehstörungen.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Geschlecht

In einer Studie mit oraler Mehrfachgabe waren die C_{max} und AUC_τ bei gesunden jungen Frauen um 83 % bzw. 113 % höher als bei gesunden jungen Männern (18 bis 45 Jahre). In derselben Studie wurden für C_{max} und AUC_τ keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden älteren Frauen und älteren Männern beobachtet (≥65 Jahre).

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde keine Dosisanpassung aufgrund der Geschlechtszugehörigkeit vorgenommen. Das Verträglichkeitsprofil und die Plasmaspiegel bei männlichen und weiblichen Patienten waren ähnlich. Eine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts ist daher nicht erforderlich.

Ältere Patienten

In einer Studie mit oraler Mehrfachgabe waren die C_{max} und AUC_τ bei gesunden älteren Männern (≥65 Jahre) um 61 % bzw. 86 % höher als bei gesunden jungen Männern (18 bis 45 Jahre). Zwischen gesunden älteren Frauen (≥65 Jahre) und gesunden jungen Frauen (18 bis 45 Jahre) wurden keine signifikanten Unterschiede von C_{max} und AUC_τ beobachtet.

In klinischen Studien wurde keine alters-spezifische Dosisanpassung vorgenommen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln und Alter beobachtet. Das Verträglichkeitsprofil von Voriconazol war bei jungen und älteren Patienten ähnlich. Deshalb ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder

Die empfohlene orale Kinderdosis ergibt sich aus einer pharmakokinetischen Populationsanalyse der Daten von 47 immungeschwächten, pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis <12 Jahren, die an einer Pharmakokinetikstudie mit Mehrfachgabe der Suspension zum Einnehmen (4 und 6 mg/kg KG zweimal täglich) teilnahmen. Ein Vergleich der pharmakokinetischen Daten der Kinder mit denen der Erwachsenen ergab, dass, unabhängig vom Körpergewicht, bei Kindern zweimal täglich 200 mg der Suspension zum Einnehmen nötig sind, um eine vergleichbare Exposition zu erreichen, wie sie bei Erwachsenen unter einer Erhaltungsdosis von 200 mg zweimal täglich erreicht wird. Bei Kindern gibt es einen generellen Trend zu niedriger Bioverfügbarkeit bei niedrigerem Körpergewicht und hoher Bioverfügbarkeit bei höherem Körpergewicht (nahe den Werten bei Erwachsenen). Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse ist bei der Dosierung von zweimal täglich 200 mg Suspension zum Einnehmen bei Patienten im Alter von 2 bis <12 Jahren keine alters- oder gewichtsbedingte Dosisanpassung nötig. Eine besondere Anfangsdosierung wird bei pädiatrischen Patienten nicht empfohlen. Bei Kindern mit Malabsorption und für ihr Alter sehr niedrigem Körpergewicht kann die orale Bioverfügbarkeit jedoch eingeschränkt sein. In diesem Fall wird eine intravenöse Gabe von Voriconazol empfohlen.

Die empfohlene intravenöse Kinderdosis ergibt sich aus einer gepoolten pharmakokinetischen Populationsanalyse der Daten von 82 immungeschwächten, pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis <12 Jahren, die an drei Pharmakokinetikstudien teilnahmen (intravenöse Einzeldosen von 3 mg und 4 mg/kg KG zweimal täglich; intravenöse Mehrfachdosen von 3, 4, 6 und 8 mg/kg KG zweimal täglich). Die Mehrheit der Patienten erhielt mehr als eine Dosisstärke bei einer maximalen Therapiedauer von 30 Tagen.

Ein Vergleich der pharmakokinetischen Daten der Kinder mit denen der Erwachsenen ergab, dass bei Kindern eine intravenöse Erhaltungsdosis von 7 mg/kg KG zweimal täglich nötig ist, um eine vergleichbare Exposition zu erreichen, wie sie bei Erwachsenen unter einer intravenösen Erhaltungsdosis von 4 mg/kg KG zweimal täglich erreicht wird. Die im Vergleich zum Erwachsenen höhere intravenöse Erhaltungsdosis bei den pädiatrischen Patienten ist auf deren größere Eliminationskapazität aufgrund eines größeren Verhältnisses der Leber zur Körpermasse zurückzuführen. Um eine vergleichbare Exposition zu erreichen, wie sie beim Erwachsenen unter einer intravenösen Erhaltungsdosis von 3 mg/kg KG

zweimal täglich erreicht wird, ist bei Kindern eine intravenöse Erhaltungsdosis von 4 mg/kg KG zweimal täglich nötig.

Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse ist bei Patienten im Alter von 2 bis <12 Jahren keine besondere Anfangsdosierung oder altersbedingte Dosisanpassung nötig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Studie mit oraler Einmalgabe (200 mg), die Patienten mit normaler Nierenfunktion bis hin zu leichter (Kreatinin-Clearance 41–60 ml/min) bis schwerer (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) Niereninsuffizienz einschloss, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Voriconazol nicht signifikant durch eine Niereninsuffizienz beeinflusst wird. Die Plasmaproteinbindung von Voriconazol war bei Patienten mit verschieden stark ausgeprägter Niereninsuffizienz ähnlich.

Intravenöse Therapie

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatininspiegel >2,5 mg/dl) kommt es zu einer Kumulation des intravenösen Vehikels SBECD.

Siehe Empfehlungen zur Dosierung und Überwachung der Patienten in den Abschnitten 4.2 und 4.4.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach oraler Einmalgabe (200 mg), war die AUC_t bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) um 233 % höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Die Proteinbindung von Voriconazol wurde durch die Leberinsuffizienz nicht beeinflusst.

In einer Studie mit oraler Mehrfachgabe, war die AUC_t bei Patienten mit mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh B) unter einer Erhaltungsdosis von 100 mg Voriconazol zweimal täglich ähnlich der bei Patienten mit normaler Leberfunktion unter 200 mg zweimal täglich. Pharmakokinetische Daten zu Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh C) liegen nicht vor. Siehe Empfehlungen zur Dosierung und Überwachung der Patienten in den Abschnitten 4.2 und 4.4.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholter Voriconazolanwendung ergaben, dass die Leber das Zielorgan darstellt. Wie auch bei anderen antimykotischen Wirkstoffen kam es zur Hepatotoxizität bei Plasmakonzentrationen, wie sie auch unter therapeutischen Dosen beim Menschen auftreten. Bei Ratten, Mäusen und Hunden erzeugte Voriconazol auch minimale Funktionsstörungen der Nebennieren. Standarduntersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität ergaben keine speziellen Risiken für den Menschen.

In Reproduktionsstudien hat sich Voriconazol in Konzentrationen, die auch beim Menschen unter therapeutischen Dosierungen erreicht werden, bei Ratten als teratogen und bei Kaninchen als embryotoxisch erwiesen. In der pränatalen und postnatalen Studie an Ratten verlängerte Voriconazol bei niedrigeren Konzentrationen als sie beim Menschen unter therapeutischen Dosierungen erreicht werden, die Dauer der Trächtig-

keit und die Kontraktionszeit des Uterus und führte zu Dystokie mit Tod der Muttertiere und verringerter perinataler Überlebensrate der Jungtiere. Die Auswirkungen auf den Geburtsvorgang werden vermutlich durch artspezifische Mechanismen gesteuert, schließen eine Verringerung der Östrogenspiegel ein, und entsprechen denen, die bei anderen Azol-Antimykotika ebenfalls beobachtet werden.

Intravenöse Therapie

Die präklinischen Daten zum intravenösen Vehikel, SBECD, ergaben in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe als hauptsächlichliche Effekte eine Vakuolisierung des Epithels im Harntrakt sowie eine Aktivierung von Makrophagen in Leber und Lunge. Da die Ergebnisse des GMPT (Guineapig Maximisation Test) positiv waren, sollte bei einer Verschreibung das Hypersensitivitätspotenzial der intravenösen Darreichungsform berücksichtigt werden. Standarduntersuchungen zur Genotoxizität und Reproduktionstoxizität mit dem Vehikel SBECD ergaben keine speziellen Risiken für den Menschen. Studien zur Karzinogenität wurden mit SBECD nicht durchgeführt. Eine der in SBECD vorliegenden Verunreinigungen hat sich als alkylierend mutagene Substanz mit karzinogenem Potenzial bei Nagetieren erwiesen. Diese Verunreinigung muss daher auch beim Menschen als Substanz mit karzinogenem Potenzial angesehen werden. Unter Berücksichtigung dieser Daten darf die Behandlungsdauer mit der intravenösen Formulierung 6 Monate nicht überschreiten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tabletten

- Tablettenkern:
- Lactose-Monohydrat
- Vorverkleisterte Stärke aus Mais
- Croscarmellose-Natrium
- Povidon
- Magnesiumstearat

Filmüberzug:

- Hypromellose
- Titandioxid (E 171)
- Lactose-Monohydrat
- Triacetin

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

- Sucrose
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Titandioxid (E 171)
- Xanthan-Gummi
- Natriumcitrat
- Natriumbenzoat (E 211)
- Citronensäure
- Natürlicher Orangengeschmack (enthält Orangenöl, Maltodextrin, und Tocopherol)

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

- Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Tabletten

Nicht zutreffend.

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Medikamenten außer den unter 6.6 genannten gemischt werden. Die Suspension sollte auch nicht weiter mit Wasser bzw. anderen Lösungsmitteln verdünnt werden.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

VFEND darf nicht über denselben Katheter oder dieselbe Kanüle gleichzeitig mit anderen Infusionslösungen infundiert werden. Nach Beendigung der VFEND-Infusion kann der Zugang für andere Infusionslösungen genutzt werden.

Blutprodukte und Kurzzeit-Infusionen konzentrierter Elektrolytlösungen:

Elektrolytstörungen, wie z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie oder Hypokalzämie, müssen vor der Behandlung mit Voriconazol behoben worden sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Selbst wenn die Infusionen über getrennte Zugänge erfolgen, darf VFEND nicht gleichzeitig mit Blutprodukten oder Kurzzeit-Infusionen konzentrierter Elektrolytlösungen verabreicht werden.

Komplette parenterale Ernährung: Infusionen zur kompletten parenteralen Ernährung müssen bei gleichzeitiger Anwendung von VFEND **nicht** unterbrochen werden, sie müssen jedoch über einen getrennten Zugang erfolgen. Bei Infusion über einen Multi-Lumen-Katheter muss die komplette parenterale Ernährung über einen anderen, als den für VFEND verwendeten, Zugang erfolgen.

VFEND darf nicht in 4,2%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst werden. Zur Kompatibilität mit anderen Konzentrationen liegen keine Informationen vor.

Dieses Arzneimittel darf ausschließlich mit den in Abschnitt 6.6 erwähnten Infusionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tabletten

3 Jahre.

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Die Haltbarkeit des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beträgt 2 Jahre.

Die Haltbarkeit der zubereiteten Suspension beträgt 14 Tage.

Zubereitete Suspension: Nicht über 30 °C lagern, nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

VFEND Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: 3 Jahre.

VFEND ist ein steriles Lyophilisat ohne Konservierungsstoff in Einzelpackungen. Daher muss die rekonstituierte Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Bei 2 bis 8 °C ist die rekonstituierte Lösung über 24 Stunden chemisch und physikalisch stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tabletten

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: vor der Zubereitung bei 2 °C bis 8 °C (im Kühlschrank) lagern.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen der zubereiteten Suspension siehe 6.3. Das Behältnis fest verschlossen halten.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Rekonstituiertes Konzentrat: Bei 2 °C bis 8 °C bis zu 24 Stunden lagern (im Kühlschrank).

Zu den Aufbewahrungsbedingungen der rekonstituierten Lösung siehe 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tabletten

HDPE-Tablettenbehältnis mit 2, 30 und 100 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Flaschengrößen in Verkehr gebracht.

PVC/Aluminium-Blister in Packungen mit 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 und 100 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

In jeder Packung befinden sich ein HDPE-100 ml-Behältnis (mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss) mit 45 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach Zubereitung beträgt das Volumen der Suspension 75 ml entsprechend einem verwendbaren Volumen von 70 ml. Ein Messbecher (Skalierung: 23 ml), eine 5 ml-Applikationsspritze und ein Flaschenadapter sind jeder Packung beigelegt. Packungsgröße: 1 Flasche.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Einzelpackungen in einer 30-ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I, mit Gummistopfen und Aluminiumkappe mit Plastikversiegelung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Tabletten

Keine besonderen Anforderungen.

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Unverbrauchte Suspension muss 14 Tage nach der Zubereitung verworfen werden.

Hinweise zur Zubereitung:

1. Lockern Sie das Pulver durch Klopfen der Flasche auf.
2. Messen Sie 23 ml Wasser ab, indem Sie den Messbecher bis zur Markierung auffüllen und geben Sie das Wasser in die Flasche. Messen Sie nochmals 23 ml

Wasser mit dem Messbecher ab und füllen es in die Flasche.

3. Schütteln Sie die geschlossene Flasche ungefähr 1 Minute kräftig durch.
4. Entfernen Sie den kindergesicherten Verschluss. Stecken Sie den Flaschen-Adapter in die Flaschenöffnung.
5. Schrauben Sie den Verschluss wieder auf die Flasche.
6. Schreiben Sie das Verfallsdatum der zubereiteten Suspension auf das Flaschenetikett (die zubereitete Suspension hält sich 14 Tage).

Gebrauchsanleitung:

Vor jeder Anwendung sollte die geschlossene Flasche mit der zubereiteten Suspension etwa 10 Sekunden geschüttelt werden.

Nach der Zubereitung sollte die VFEND-Suspension zum Einnehmen nur mit Hilfe der Applikationsspritze, die jeder Packung beigelegt ist, verabreicht werden. Weitere Informationen zur Anwendung entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Das Pulver wird mit 19 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Danach steht eine klare 10-mg/ml-Voriconazol-Lösung mit einem entnehmbaren Gesamtvolumen von 20 ml zur Verfügung. Die VFEND-Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn das Lösungsmittel nicht durch das Vakuum in die Durchstechflasche eingesogen wird. Es wird die Verwendung einer nicht automatischen 20-ml-Standard-Spritze empfohlen, um sicherzustellen, dass die exakte Wassermenge (19,0 ml) zugegeben wird. Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Einmalgebrauch bestimmt, verbliebene Reste der Lösung sollten verworfen werden und nur eine klare Lösung ohne Trübung sollte verabreicht werden.

Zur Anwendung wird das erforderliche Volumen des hergestellten Konzentrats einer geeigneten Infusionslösung (siehe Tabelle auf Seite 12) hinzugefügt, sodass sich eine Voriconazol-Lösung mit 0,5 bis 5 mg/ml ergibt.

VFEND ist eine nicht konservierte, sterile, lyophilisierte Einzeldosis. Aus mikrobiologischer Sicht muss die rekonstituierte Lösung daher sofort verbraucht werden. Wenn sie nicht sofort verbraucht wird, liegen Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten unter normalen Umständen 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Die rekonstituierte Lösung kann verdünnt werden mit:

- 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchloridlösung zur Infusion
- Ringer-Laktatlösung zur intravenösen Infusion
- 5%ige Glucose-Ringer-Laktatlösung zur intravenösen Infusion

Benötigtes Volumen von VFEND-Konzentrat (10 mg /ml)

Körpergewicht (kg)	Benötigtes Volumen von VFEND-Konzentrat (10 mg/ml) für:			
	3 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	4 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	6 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	7 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)
10	–	4,0 ml (1)	–	7,0 ml (1)
15	–	6,0 ml (1)	–	10,5 ml (1)
20	–	8,0 ml (1)	–	14,0 ml (1)
25	–	10,0 ml (1)	–	17,5 ml (1)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	21,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	24,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	28,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	31,5 ml (2)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	35,0 ml (2)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	–
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	–
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	–
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)	–

5%ige Glucoselösung in 0,45%iger Natriumchlorid-Lösung zur intravenösen Infusion
 5%ige Glucoselösung zur intravenösen Infusion

5%ige Glucoselösung in 20mEq Kaliumchlorid-Lösung zur intravenösen Infusion
 0,45%ige Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion

5%ige Glucoselösung in 0,9%iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion

Zur Kompatibilität von Voriconazol mit anderen als den oben oder in Punkt 6.2 genannten Infusionslösungen liegen keine Informationen vor.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
 Ramsgate Road
 Sandwich
 Kent CT13 9NJ
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tabletten

50 mg: EU/1/02/212/001 bis -012
 200 mg: EU/1/02/212/013 bis -024

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EU/1/02/212/026

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

EU/1/02/212/025

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Tabletten

21. März 2002/21. März 2007

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

21. März 2002/21. März 2007

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

21. März 2002/21. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2010

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Packungsgrößen in Deutschland

Tabletten

Packung mit 30 Filmtabletten N 1
 Packung mit 100 Filmtabletten N 3

Klinikpackung

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packung mit 1 Flasche N 1
 Klinikpackung

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Packung mit einer Durchstechflasche N 1
 Klinikpackungen

Repräsentant in Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 030 550055-51000
 Fax: 030 550054-10000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

Vfend 50 mg Filmtabletten
 Vfend 200 mg Filmtabletten
 Vfend 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
 Vfend 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

September 2010

Gegenüberstellung der Änderungen in der Fachinformation

Bisher (Stand September 2009)	Zukünftig (Stand September 2010)
<p><u>4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung</u></p> <p>Die Behandlungsdauer hängt vom klinischen und mykologischen Ansprechen des Patienten ab.</p> <p>Bei der intravenösen Darreichungsform darf die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 5.3).</p>	<p><u>4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung</u></p> <p>Abhängig vom klinischen und mykologischen Ansprechen des Patienten sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.</p> <p>Bei einer mehr als sechs Monate andauernden Langzeittherapie sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erwogen werden. Vergleiche hierzu die Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Nebenwirkungen an der Haut“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften - Dauer der Behandlung“.</p> <p>Bei der intravenösen Darreichungsform darf die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten. Vergleiche hierzu die Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - Nebenwirkungen an der Haut“, 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften - Dauer der Behandlung“ und 5.3 - „Präklinische Daten zur Sicherheit“.</p>
<p><u>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Hautreaktionen:</p> <p>Unter VFEND kann es darüber hinaus, vor allem bei Langzeittherapie, zu Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut auf Licht kommen. Die Patienten müssen angehalten werden, Sonnenlicht während der Behandlung zu vermeiden.</p>	<p><u>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Nebenwirkungen an der Haut: ...</p> <p>Unter VFEND kam es darüber hinaus zu Phototoxizität und Pseudoporphyrie. Es wird empfohlen, dass Patienten während einer Behandlung mit VFEND eine starke oder längere Sonnenlichtexposition vermeiden und, soweit möglich, entsprechende Schutzmaßnahmen, wie Bekleidung und ein Sonnenschutzmittel anwenden. Bei Patienten mit phototoxischen Reaktionen und zusätzlichen Risikofaktoren, einschließlich einer Immunsuppression, wurden unter einer Langzeittherapie Plattenepithelkarzinome an der Haut beobachtet. Der Arzt sollte daher die Notwendigkeit einer Verringerung der VFEND-</p>

Vfend 50 mg Filmtabletten
 Vfend 200 mg Filmtabletten
 Vfend 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
 Vfend 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Bisher (Stand September 2009)	Zukünftig (Stand September 2010)
	<p>Exposition erwägen (vergleiche hierzu die Abschnitte 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften - Dauer der Behandlung“). Wenn ein Patient Hautläsionen entwickelt, die ein Plattenepithelkarzinom vermuten lassen, sollte ein Absetzen von VFEND erwogen werden.</p>
<p><u>4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Erkrankungen des Nervensystems Selten: Krampfanfall, Enzephalopathie, Guillain-Barré-Syndrom, extrapyramidal-motorisches Syndrom</p> <p>Augenerkrankungen Sehr häufig: Sehstörungen (einschließlich verschwommenen Sehens, Chromatopsie und Photophobie)</p> <p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Selten: Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, diskoider Lupus erythematodes</p>	<p><u>4.8 Nebenwirkungen</u></p> <p>Erkrankungen des Nervensystems Selten: Krampfanfall, Enzephalopathie, Guillain-Barré-Syndrom, extrapyramidal-motorisches Syndrom, Schläfrigkeit während der Infusion, periphere Neuropathie</p> <p>Augenerkrankungen Sehr häufig: Sehstörungen (einschließlich verschwommenen Sehens (siehe Abschnitt 4.4), Chromatopsie und Photophobie)</p> <p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Selten: Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, diskoider Lupus erythematodes, Pseudoporphyrie</p>