



VFEND 200 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

VFEND 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 200 mg Voriconazol.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, kapselförmige Tabletten mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „VOR200“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VFEND (Voriconazol) ist ein Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum für folgende Anwendungsgebiete:

Behandlung der invasiven Aspergillose.

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 immunbeeinträchtigten Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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

Vor und während einer Behandlung mit Voriconazol müssen Störungen des Elektrolyt-haushaltes, 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 Tabelle 1 enthält detaillierte Angaben zu den Dosierungsempfehlungen.

Dosierungsanpassung

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.

Tabelle 1: Detaillierte Angaben zu den Dosierungsempfehlungen:

	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 alle 12 Stunden (in den ersten 24 Stunden)	200 mg alle 12 Stunden (in den ersten 24 Stunden)
Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)	4 mg/kg KG zweimal täglich	200 mg zweimal täglich	100 mg zweimal täglich

Tabelle 2: Kinder von 2 bis 12 Jahren:

	Intravenös	Oral
Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden)	6 mg/kg KG alle 12 Stunden (in den ersten 24 Stunden)	6 mg/kg KG alle 12 Stunden (in den ersten 24 Stunden)
Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)	4 mg/kg KG zweimal täglich	4 mg/kg KG zweimal täglich

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.

Die Behandlungsdauer hängt vom klinischen und mykologischen Ansprechen des Patienten ab.

Anwendung bei älteren Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

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.

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

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.

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

Anwendung bei Kindern:

Bei Kindern unter 2 Jahren wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften). Daher kann Voriconazol für Kinder unter 2 Jahren nicht empfohlen werden.

Bisher liegen nur begrenzt Daten zur optimalen Anwendung und Dosierung vor. In pädiatrischen Studien wurde jedoch das folgende Dosierungsschema verwendet.

Siehe Tabelle 2.

Wenn ein Kind in der Lage ist Tabletten zu schlucken, sollte unter Verwendung von ganzen 50-mg-Tabletten möglichst genau die jeweilige Dosierung in mg/kg KG angewandt werden.

Die Pharmakokinetik und Verträglichkeit höherer Dosen wurde bei Kindern nicht untersucht.

Jugendliche von 12 bis 16 Jahren: Dosierung wie bei Erwachsenen.

4.3 Gegenanzeigen

VFEND ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber

VFEND 200 mg Filmtabletten



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

Die gleichzeitige Anwendung von VFEND mit Efavirenz ist kontraindiziert, da Efavirenz die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert während VFEND die Plasmakonzentration von Efavirenz signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von VFEND mit Ritonavir (zweimal täglich 400 mg oder mehr) ist kontraindiziert, da Ritonavir bei gesunden Menschen die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert (siehe Abschnitt 4.5).

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).

4.4 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 in seltenen Fällen zu *Torsade de Pointes*. Bei Patienten mit einer Prädisposition für 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 gesunden 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).

Lebertoxizität: In klinischen Studien mit VFEND kam es gelegentlich zu Fällen schwerer Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis, Cholestase und fulminantes Leberversagen, 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.

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.

Hautreaktionen: In seltenen Fällen traten bei Patienten unter VFEND-Therapie exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom auf. Patienten, die einen Hautauschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht und VFEND muss abgesetzt werden, wenn die Schädigung fortschreitet.

Unter VFEND kam es darüber hinaus, vor allem bei Langzeittherapie, zu Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auf Licht. Die Patienten müssen angehalten werden, Sonnenlicht während der Behandlung zu meiden.

Einsatz bei Kindern: Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern unter zwei Jahren wurde bisher nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 5.1).

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).

VFEND Filmtabletten enthalten Lactose und sollten Patienten mit dem seltenen, erblichen Krankheitsbild der Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer gestörten Glukose-/Galaktoseresorption nicht verabreicht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, wurden Interaktionsstudien mit gesunden männlichen Probanden 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 erfordern 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): Mit der Ausnahme von einer Person, bei der eine 2,5fache Erhöhung der AUC beobachtet wurde, verringerte Ritonavir (zweimal täglich



VFEND 200 mg Filmtabletten

400 mg) C_{max} und AUC von oralem Voriconazol im Steady State um durchschnittlich 66 % bzw. 82 %. Für niedrigere Ritonavir-Dosen als 400 mg kann nicht extrapoliert werden. Nach Mehrfachgabe an gesunde Personen hatte die wiederholte orale Einnahme von Voriconazol keine signifikanten Auswirkungen auf C_{max} und AUC von Ritonavir im Steady State. Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und Ritonavir (zweimal täglich 400 mg oder mehr) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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_T von Voriconazol um 18 % bzw. 23 %. Eine Dosisanpassung von Voriconazol wird nicht empfohlen.

Ranitidin (erhöht den pH-Wert des Magens): Ranitidin (150 mg zweimal täglich) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die C_{max} und AUC_T 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_T von Voriconazol.

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 Plasmawerte von Substanzen führen, die durch diese CYP450-Isoenzyme metabolisiert werden.

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_T 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_T 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 gegebenenfalls erhöht werden.

Tacrolimus (CYP3A4-Substrat): Voriconazol erhöhte die C_{max} und AUC_T (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 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 Plasmawerte 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* (Mikrosome 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* (Mikrosome 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).

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 Verabreichung 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

VFEND 200 mg Filmtabletten



die C_{max} und AUC_{τ} 104 % bzw. 87 % höher als mit 200 mg Voriconazol zweimal täglich alleine. Durch Voriconazol (400 mg zweimal täglich) erhöhten sich C_{max} und AUC_{τ} 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_{τ} von Voriconazol um 15 % bzw. 41 %. Eine Dosisanpassung von Voriconazol wird nicht empfohlen. Voriconazol erhöhte die C_{max} und AUC_{τ} 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.

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

Efavirenz (ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer (CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und Substrat): Im Steady State verringerte Efavirenz (400 mg einmal täglich oral) bei gesunden Probanden die Steady State C_{max} und AUC_{τ} 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_{τ} von Efavirenz um durchschnittlich 38 % bzw. 44 %. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Efavirenz ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Tabelle 3: Berichtete Nebenwirkungen bei Personen, die Voriconazol erhielten:

Organsystem	Nebenwirkungen
gesamter Organismus	
sehr häufig	Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen
häufig	Schüttelfrost, Asthenie, Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Reaktionen/Entzündung an der Injektionsstelle, Gesichtssödem, Grippe-symptome
gelegentlich	Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktion, Quincke-Ödem, Peritonitis
Herz und Kreislauf	
häufig	Hypotonie, Thrombophlebitis, Phlebitis
gelegentlich	Vorhoffarrhythmien, Bradykardie, Synkope, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern
selten	Supraventrikuläre Tachykardie, kompletter AV-Block, Überleitungsstörungen, Knotenarrhythmie, Torsade des pointes, QT-Verlängerung
Magen-Darm-Trakt	
sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
häufig	Erhöhte Leberwerte (einschließlich ASAT, ALAT, alkalische Phosphatase, GGT, LDH, Bilirubin), Gelbsucht, Cheilitis, cholestatische Gelbsucht, Gastroenteritis
gelegentlich	Choleocystitis, Gallensteine, Verstopfung, Duodenitis, Dyspepsie, Lebervergrößerung, Gingivitis, Glossitis, Hepatitis, Leberversagen, Pankreatitis, Zungenödem
selten	Pseudomembranöse Colitis, hepatisches Koma
Endokrine Störungen	
gelegentlich	Nebennierenrindensuffizienz
Blut- und Lymphgefäße	
häufig	Thrombozytopenie, Anämie (einschließlich makrozytärer, mikrozytärer, normozytärer, megaloblastischer, aplastischer), Leukopenie, Pancytopenie, Purpura
gelegentlich	Lymphadenopathie, Agranulozytose, Eosinophilie, Verbrauchskoagulopathie, Myelosuppression
selten	Lymphangitis
Metabolismus und Ernährung	
sehr häufig	Periphere Ödeme
häufig	Hypokaliämie, Erhöhung der Kreatininspiegel, Hypoglykämie
gelegentlich	Erhöhung der Harnstoff-Stickstoffwerte im Blut, Albuminurie, Hypercholesterinämie
selten	Hyperthyreose, Hypothyreose
Bewegungsapparat	
gelegentlich	Arthritis
Nervensystem	
häufig	Benommensein, Halluzinationen, Verwirrtheit, Depressionen, Ängstlichkeit, Tremor, Unruhe, Parästhesie
gelegentlich	Ataxie, Hirnödeme, Doppeltsehen, Hypoästhesie, Nystagmus, Schwindel
selten	Guillain-Barré-Syndrom, okulogyre Krisen, Hypertonus, extrapyramidal motorisches Syndrom
Atemwege	
häufig	Atemnotsyndrom, Lungenödem, Sinusitis
Haut und Hautanhangsgebilde	
sehr häufig	Hautausschlag
häufig	Pruritus, maculopapulöser Hautausschlag, vermehrte Lichtempfindlichkeit der Haut, Alopezie, exfoliative Dermatitis
gelegentlich	Arzneimittlexanthem, Ekzem, Psoriasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Urtikaria
selten	Diskoider Lupus erythematodes, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse
Sinnesorgane	
sehr häufig	Sehstörungen (einschließlich veränderter/verstärkter visueller Wahrnehmung, abgeflachter Amplitude im Elektroretinogramm, verschwommenes Sehen, Veränderung des Farbensehens oder Photophobie)
gelegentlich	Blepharitis, optische Neuritis, Papillenödem, Skleritis, Geschmacksstörungen
selten	Netzhautblutungen, Hornhauttrübungen, N. opticus-Atrophie
Urogenitalsystem	
häufig	Akutes Nierenversagen, Hämaturie
gelegentlich	Nephritis
selten	Nierentubulusnekrose



VFEND 200 mg Filmtabletten

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. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Efavirenz ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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 das Bedienen von Maschinen

Voriconazol 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 1493 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 Tabelle 3 alle in Verbindung mit der Behandlung beobachteten Ereignisse nach Organsystemen und Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig > 1/10, häufig > 1/100 und < 1/10, gelegentlich > 1/1000 und < 1/100 und selten < 1/1000), sofern ein Kausalzusammenhang als möglich erachtet wurde. 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.

Sehstörungen

Sehstörungen durch die Behandlung mit Voriconazol waren sehr häufig. In klinischen Kurzzeit- wie auch Langzeitstudien berichteten etwa 30 % der Patienten über eine veränderte/verstärkte visuelle Wahrnehmung, verschwommenes Sehen, Veränderung des Farbsehens oder Photophobie. Die Sehstörungen sind vorübergehend und bilden sich in der Mehrzahl innerhalb von 60 Minuten spontan und vollständig zurück. Es wurden keine lang anhaltenden, klinisch signifikanten Sehstörungen beobachtet. Es gibt Hinweise auf eine Abnahme der Häufigkeit bei wiederholter Anwendung von Voriconazol. Die Sehstörungen sind im Allgemeinen leicht, führen selten zu einem Therapieabbruch und sind 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 Elektoretinogramm (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 Ste-

vens-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).

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 zehminütige Photophobie beobachtet.

Ein Antidot gegen Voriconazol ist nicht bekannt.

Voriconazol wird mit einer Clearance von 121 ml/min hämodialysiert. Bei einer Überdosis könnte eine Hämodialyse bei der Elimination von Voriconazol unterstützend wirken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus:

Voriconazol weist *in vitro* ein breites antimyketisches Wirkspektrum mit antimyketischem 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 Hemmung der fungalen Cytochrom-P450-abhängigen 14 α -Sterol-Demethylierung, einem essenziellen Schritt der Ergosterol-Biosynthese.

VFEND 200 mg Filmtabletten



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* und bei einer beschränkten Anzahl von Infektionen mit *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. inconspicua*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* 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. marneffeii*, *Phialophora richardisiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Trichosporon* spp. einschließlich Infektionen durch *T. beigellii*.

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 µg/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*-Wirksamkeit 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 Aspergillose-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 grafit-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.

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 therapierefraktär.

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 plazeboadjustierte, 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-



VFEND 200 mg Filmtabletten

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 Plasmaspiegel 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 beträgt etwa 96 %. Bei Mehrfachgaben von Voriconazol in Verbindung mit sehr fettreichen Mahlzeiten reduzierten sich die C_{max} und AUC_{τ} um 34 % bzw. 24 %.

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 verstoffwechselt. 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 4fach höhere Voriconazol-Spiegel (AUC_{τ}) erreicht werden als bei Homozygoten mit schneller Metabolisierung. Heterozygote mit schneller Metabolisierung weisen durchschnittlich 2fach 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 antimykotische 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 war 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 signifi-

kanten Unterschiede von C_{max} und AUC_{τ} beobachtet.

In klinischen Studien wurde keine altersspezifische 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.

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. 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_{τ} 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_{τ} 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 Trächtigkeit 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 Ver-

VFEND 200 mg Filmtabletten



ringerung der Östradiol-Spiegel ein, und entsprechen denen, die bei anderen Azol-Antimykotika ebenfalls beobachtet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/212/013 bis -024

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19. März 2002

10. STAND DER INFORMATION

August 2004

Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Packungsgrößen in Deutschland

Packung mit 30 Filmtabletten

N 1

Packung mit 100 Filmtabletten

N 3

Klinikpackung

Repräsentant in Deutschland

PFIZER GmbH
Pfizerstraße 1
76139 Karlsruhe
Tel.: (0721) 61 01-90 00
Fax: (0721) 62 03-90 00

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf