Voriconazol Hospira 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml 10 mg Voriconazol. Nach der Rekonstitution ist, bevor appliziert werden kann, eine weitere Verdünnung nötig.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Durchstechflasche enthält 217,6 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis weißliches Lyophilisat
Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung ist 4,0 bis 7,0.
Osmolalität: 500 ± 50 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Voriconazol ist ein Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum für folgende Anwendungsgebiete bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren:

- 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.

Voriconazol sollte in erster Linie bei Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden.
Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Vor und während einer Behandlung mit Voriconazol müssen Störungen des Elektrolythaushalts, wie z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie, kontrolliert und ggf. ausgeglichen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die empfohlene maximale Infusionsgeschwindigkeit von Voriconazol beträgt 3 mg/kg Körpergewicht pro Stunde für die Dauer von 1 bis 3 Stunden.
Behandlung
Erwachsene
Voriconazol Hospira 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Orale Darreichungsformen von Voriconazol sind von anderen Herstellern erhältlich.
Die Behandlung muss intravenös oder oral mit der unten angegebenen Anfangsdosis von Voriconazol begonnen werden, damit am 1. 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:

	Intravenös	***Oral****	
		Patienten ab 40 kg KG**	***Patienten unter 40 kg KG*****
Anfangsdosis (in den ersten 24 Stunden)	6 mg/kg KG alle 12 Stunden	400 mg alle 12 Stunden	200 mg alle 12 Stunden
Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)	4 mg/kg KG, zweimal täglich	200 mg zweimal täglich	100 mg zweimal täglich

* Orale Darreichungsformen von Voriconazol sind von anderen Herstellern erhältlich.
** Dies gilt auch für Patienten im Alter von 15 Jahren und älter.

Dauer der Behandlung
Abhängig vom klinischen und mykologischen Ansprechen des Patienten sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein. Die langfristige Exposition gegenüber Voriconazol, die 180 Tage (6 Monate) überschreitet, erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Dosisanpassung (Erwachsene)
Sollte der Patient eine intravenöse Behandlung mit 4 mg/kg KG zweimal täglich nicht vertragen, muss die Dosis auf 3 mg/kg KG zweimal täglich verringert werden.
Bei unzureichendem Ansprechen des Patienten auf die Therapie kann die Erhaltungsdosis bei oraler Anwendung auf 300 mg zweimal täglich erhöht werden. Bei Patienten mit weniger als 40 kg KG kann die orale Dosis auf 150 mg zweimal täglich erhöht werden.
Sollte der Patient die Behandlung mit einer höheren Dosis nicht vertragen, muss die orale Erhaltungsdosis in 50-mg-Schritten auf 200 mg zweimal täglich (bzw. 100 mg zweimal täglich für Patienten unter 40 kg Körper-

gewicht) verringert werden.
Anwendung zur Prophylaxe: siehe unten.

Kinder (2 bis < 12 Jahre) und junge Jugendliche mit niedrigem Körpergewicht (12 bis 14 Jahre und unter 50 kg)

Voriconazol sollte wie bei Kindern dosiert werden, da diese jungen Jugendlichen Voriconazol eher wie Kinder als wie Erwachsene metabolisieren dürften.

Die empfohlene Dosierung beträgt:

	Intravenös	***Oral****
Anfangsdosis (in den ersten 24 Stunden)	9 mg/kg KG alle 12 Stunden	Nicht empfohlen
Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)	8 mg/kg KG zweimal täglich	9 mg/kg KG zweimal täglich (Maximaldosis: 350 mg zweimal täglich)

* Orale Darreichungsformen von Voriconazol sind von anderen Herstellern erhältlich.

Hinweis: Aufgrund einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 112 immungeschwächten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren und 26 immungeschwächten Jugendlichen im Alter von 12 bis < 17 Jahren

Es wird empfohlen, die Therapie mit intravenöser Gabe zu beginnen. Eine orale Anschlusstherapie sollte nur dann erwogen werden, wenn eine deutliche klinische Verbesserung eingetreten ist. Es ist zu berücksichtigen, dass eine intravenöse Dosis von 8 mg/kg eine ca. 2-fach höhere Voriconazol-Exposition ergibt als eine orale Dosis von 9 mg/kg.

Alle anderen Jugendlichen (12 bis 14 Jahre und ab 50 kg; 15 bis 17 Jahre unabhängig vom Körpergewicht)

Voriconazol sollte wie bei Erwachsenen dosiert werden.

Dosisanpassung (Kinder [2 bis 12 Jahre] und junge Jugendliche mit niedrigem Körpergewicht [12 bis 14 Jahre und unter 50 kg])

Bei ungenügendem Ansprechen des Patienten auf die Therapie kann die Dosis in Schritten von 1 mg/kg erhöht werden. Sollte der Patient die Therapie nicht vertragen, kann die i.v. Dosis in Schritten von 1 mg/kg reduziert werden.

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

Prophylaxe bei Erwachsenen und Kindern

Die Prophylaxe sollte am Tag der Transplantation eingeleitet und kann für bis zu 100 Tage verabreicht werden. Die Prophylaxe sollte in Abhängigkeit vom Risiko der Entwicklung der invasiven Pilzinfektion (IFI), definiert durch Neutropenie oder Immunsuppression, so kurz wie möglich sein. Nur bei fortgesetzter Immunsuppression oder Graft-versus-Host-Disease (GvHD) darf sie für bis zu 180 Tage nach der Transplantation durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema für die Prophylaxe entspricht demjenigen für die Behandlung der jeweiligen Altersgruppen. Hierzu die oben stehenden Behandlungstabellen beachten.

Dauer der Prophylaxe

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung von Voriconazol über mehr als 180 Tage ist nicht ausreichend im Rahmen klinischer Studien untersucht worden.

Die Anwendung von Voriconazol zu Zwecken der Prophylaxe über mehr als 180 Tage (6 Monate) erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die folgenden Hinweise gelten sowohl für die Behandlung als auch für die Prophylaxe.

Dosisanpassung

Bei Anwendung zu Zwecken der Prophylaxe werden Dosisanpassungen bei Wirkungsverlust oder behandlungsbedingten Nebenwirkungen nicht empfohlen. Bei behandlungsbedingten Nebenwirkungen sollte das Absetzen von Voriconazol und die Anwendung alternativer antifungaler Wirkstoffe erwogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Dosisanpassung bei Gabe von Begleitmedikation

Rifabutin oder Phenytoin können gleichzeitig mit Voriconazol angewendet werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 5 mg/kg KG intravenös zweimal täglich erhöht wird (siehe Abschnitte 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).

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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 Patien-

ten 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 4-stündigen Hämodialyse wird Voriconazol nicht ausreichend eliminiert, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen.
Das intravenöse Vehikel SBECD wird mit einer Clearance von 55 ml/min hämodialysiert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wird empfohlen, bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) die angegebene Anfangsdosis von Voriconazol zu verwenden, die Erhaltungsdosis jedoch zu halbieren (siehe Abschnitt 5.2).
Voriconazol wurde bei Patienten mit schwerer chronischer Leberzirrhose (Child-Pugh C) nicht untersucht.
Es liegen keine hinreichenden Daten über die Sicherheit von Voriconazol bei Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT], alkalische Phosphatase [ALP] oder Gesamtbilirubin > 5-faches des oberen Normwerts) vor.
Voriconazol 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 hinsichtlich arzneimittelbedingter Toxizitäten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Voriconazol bei Kindern unter 2 Jahren wurden nicht untersucht. Die derzeit vorliegenden Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben, es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Gleichzeitige Anwendung der CYP3A4-Substrate Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Chinidin, da erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu QTc-Verlängerung und selten zu Torsade de pointes führen können (siehe Abschnitt 4.5).
Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin und Phenobarbital, da diese Arzneimittel die Plasmakonzentration von Voriconazol wahrscheinlich signifikant verringern können (siehe Abschnitt 4.5).
Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol in Standarddosen zusammen mit Efavirenz in einer Dosierung von einmal täglich 400 mg oder höher ist kontraindiziert, da Efavirenz in diesen Dosen bei gesunden Menschen die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert. Außerdem erhöht Voriconazol die Efavirenz-Plasmakonzentration signifikant (siehe Abschnitt 4.5; zu niedrigeren Dosen siehe Abschnitt 4.4).
Gleichzeitige Anwendung mit hoch dosiertem Ritonavir (zweimal täglich 400 mg oder mehr), da Ritonavir in dieser Dosis bei gesunden Menschen die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert (siehe Abschnitt 4.5; zu niedrigeren Dosen siehe Abschnitt 4.4).
Gleichzeitige Anwendung mit Ergot-Alkaloiden (Ergotamin, Dihydroergotamin), die CYP3A4-Substrate sind, da es durch erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu Ergotismus kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).
Gleichzeitige Anwendung mit Sirolimus, da Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Sirolimus signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.5).
Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Voriconazol Hospira darf bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Azole nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlungsdauer

Bei der intravenösen Darreichungsform darf die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 5.3).

Herz-Kreislauf-System

Voriconazol wurde mit einer Verlängerung des QTc-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 QTc-Verlängerung
- Kardiomyopathie, speziell bei bestehender Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie

- bestehenden symptomatischen Arrhythmien
- Komedikation, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängert. Vor Beginn und während einer Behandlung mit Voriconazol müssen Störungen des Elektrolythaushalts, 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 4-fachen der üblichen Voriconazol-Tagesdosis auf das QTc-Intervall untersucht. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QTc-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 Voriconazol 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, die mit Voriconazol behandelt werden, müssen sorgfältig auf Lebertoxizität überwacht werden. Dazu sollten Laboruntersuchungen der Leberfunktionswerte (insbesondere AST und ALT) zu Beginn der Voriconazol -Therapie und mindestens einmal wöchentlich im 1. Behandlungsmonat gehören. Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Sollte nach erfolgter Nutzen-Risiko-Bewertung jedoch die Therapie fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2), kann die Häufigkeit der Kontrollen auf einmal monatlich reduziert werden, wenn sich keine Änderungen der Leberfunktionswerte ergeben.

Wenn die Leberfunktionswerte deutlich ansteigen, sollte die Therapie mit Voriconazol Hospira abgebrochen werden, es sei denn, die medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung für den Patienten rechtfertigt eine Weiterführung.

Die Kontrolle der Leberfunktionsparameter sollte sowohl bei Kindern als 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 Voriconazol-Therapie akutes Nierenversagen beobachtet. Patienten, die Voriconazol erhalten, erhalten häufig gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel 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 Voriconazol engmaschig 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 Voriconazol-Therapie exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom auf. Falls ein Patient einen Hautausschlag entwickelt, muss er engmaschig überwacht und Voriconazol Hospira muss abgesetzt werden, wenn die Schädigung fortschreitet.

Unter Voriconazol kam es darüber hinaus zu Phototoxizität und Pseudoporphyrie. Es wird empfohlen, dass alle Patienten, einschließlich Kinder, während einer Behandlung mit Voriconazol Hospira Sonnenlichtexposition vermeiden und Schutzmaßnahmen wie entsprechende Bekleidung und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) anwenden.

Langzeittherapie

Eine langfristige Exposition, (Behandlung oder Prophylaxe) die 180 Tage (6 Monate) überschreitet, erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung. Der Arzt sollte daher die Notwendigkeit einer Begrenzung der Voriconazol-Exposition erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Die nachfolgend genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Langzeittherapie mit Voriconazol berichtet:

Plattenepithelkarzinome an der Haut (SCC) wurden bei Patienten beobachtet, von denen einige über frühere phototoxische Reaktionen berichtet haben. Beim Auftreten phototoxischer Reaktionen sollte eine multidisziplinäre Konsultation erwogen und der Patient an einen Dermatologen überwiesen werden. Ein Absetzen von Voriconazol Hospira sowie die Anwendung alternativer antifungaler Wirkstoffe sollten erwogen werden. Wird

die Therapie mit Voriconazol Hospira trotz vorliegender phototoxisch bedingter Läsionen fortgesetzt, sollte systematisch und regelmäßig eine dermatologische Bewertung durchgeführt werden, um prämaligne Läsionen frühzeitig erkennen und Maßnahmen ergreifen zu können. Falls prämaligne Hautläsionen oder Plattenepithelkarzinome festgestellt werden, sollte Voriconazol Hospira abgesetzt werden.

Nicht infektiöse Periostitis mit erhöhten Fluorid- und Alkalische-Phosphatase-Spiegeln

Über eine nicht infektiöse Periostitis mit erhöhten Fluorid- und Alkalische-Phosphatase-Spiegeln wurde bei transplantierten Patienten berichtet. Wenn der Patient Schmerzen im Bewegungsapparat entwickelt und radiologische Befunde eine Periostitis vermuten lassen, sollte ein Absetzen von Voriconazol Hospira nach multidisziplinärer Konsultation erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit bei Kindern unter 2 Jahren wurden bisher nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Voriconazol kann bei Kindern ab 2 Jahren 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.

Die Häufigkeit von phototoxischen Reaktionen ist bei Kindern und Jugendlichen höher. Da eine Entwicklung hin zu SCC berichtet wurde, sind bei dieser Patientenpopulation strengste Lichtschutzmaßnahmen angezeigt. Bei Kindern mit Photoaging-Verletzungen wie Lentigines oder Ephelides, werden das Meiden von Sonnenlicht sowie eine dermatologische Nachsorge selbst nach Abbruch der Behandlung empfohlen.

Prophylaxe

Im Fall von behandlungsbedingten Nebenwirkungen (Lebertoxizität, schwere Hautreaktionen, einschließlich Phototoxizität und SCC, schwere oder langanhaltende Sehstörungen und Periostitis), müssen der Abbruch der Behandlung mit Voriconazol und die Anwendung alternativer antifungaler Wirkstoffe erwogen werden.

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).

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, 4.3 und 4.5).

Rifabutin (ausgeprägter CYP450-Induktor)

Wenn Rifabutin zusammen mit Voriconazol gegeben wird, wird eine sorgfältige Überwachung des Blutbilds 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).

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 für den Patienten rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und Everolimus wird nicht empfohlen, da erwartet wird, dass Voriconazol die Konzentration von Everolimus signifikant erhöht. Derzeit liegen unzureichende Daten für eine Dosierungsempfehlung in dieser Situation vor (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 Toxizität von Methadon, einschließlich einer QTc-Verlängerung, 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, Fentanyl und anderen mit Alfentanil strukturverwandten und über CYP3A4 metabolisierten, kurz wirksamen Opiaten (z.B. Sufentanil) erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5). Da die Halbwertszeit von Alfentanil, wenn es zusammen mit Voriconazol gegeben wird, um das 4-Fache verlängert wird und in einer unabhängigen publizierten Studie die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol zusammen mit Fentanyl zu einer Erhöhung der durchschnittlichen AUC0-∞ von Fentanyl führte, kann eine häufige Kontrolle bezüglich Opiat- assoziierter Nebenwirkungen (einschließlich einer längeren Überwachung der Atmung) notwendig werden.

Lang wirksame Opiate (CYP3A4-Substrate)

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Voriconazol sollte eine Dosisreduktion von Oxycodon und anderen durch CYP3A4 metabolisierten lang wirksamen Opiaten (z.B. Hydrocodon) erwogen werden. Eine häufige Kontrolle bezüglich Opiat-assoziierter Nebenwirkungen kann dann notwendig werden (siehe Abschnitt 4.5).

Fluconazol (CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer)

Bei gesunden Personen führte die gleichzeitige Gabe von oralem Voriconazol und oralem Fluconazol zu einem signifikanten Anstieg der Cmax und AUC_T von Voriconazol. Die zur Aufhebung dieses Effekts relevante Reduktion der Dosis und/ oder der Applikationsfrequenz von Voriconazol und Fluconazol wurden nicht untersucht. Wenn Voriconazol sequenziell nach Fluconazol angewendet wird, wird eine Kontrolle hinsichtlich Voriconazol-assoziierter Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Natriumgehalt

Eine Durchstechflasche Voriconazol Hospira enthält 217,6 mg Natrium. Dies ist bei Personen unter natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Voriconazol wird durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert und hemmt gleichzeitig deren Aktivität. Hemmer bzw. Induktoren dieser Isoenzyme können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol jeweils erhöhen bzw. erniedrigen und Voriconazol kann möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Substanzen erhöhen, die durch diese CYP450-Isoenzyme metabolisiert werden.

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 gelten auch für andere Populationen und Arten der Anwendung.

Bei Patienten mit einer Begleitmedikation, die bekanntermaßen das QTc-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).

Wechselwirkungstabelle

In der nachfolgenden Tabelle werden die Interaktionen zwischen Voriconazol und anderen Arzneimitteln aufgeführt. Die Richtung des Pfeils bei den pharmakokinetischen Parametern bezieht sich auf das 90%ige Konfidenzintervall des geometrischen Mittelwerts und bedeutet im (↔), unter (↓) oder über (↑) dem Bereich von 80 bis 125 %. Der Stern (*) weist auf eine wechselseitige Interaktion hin. AUC_T, AUC_t und $AUC_{0-\infty}$ stehen für die Fläche unter der Kurve für ein Dosierungsintervall, vom Zeitpunkt 0 bis zur Nachweisgrenze bzw. vom Zeitpunkt 0 bis unendlich.

Die Wechselwirkungen in der Tabelle 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.

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	***Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)***	***Empfehlungen zur Komedikation***
Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Chinidin und Terfenadin [CYP3A4-Substrate]	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration dieser Arzneimittel zu einer QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von Torsade de pointes führen.	***kontraindiziert*** (siehe Abschnitt 4.3)
Carbamazepin und lang wirksame Barbiturate (z.B. Phenobarbital, Mephobarbital) [starke CYP450-Induktoren]	Obwohl nicht untersucht, führen Carbamazepin und lang wirksame Barbiturate wahrscheinlich zu einer signifikanten Verringerung der Plasmakonzentration von Voriconazol.	***kontraindiziert*** (siehe Abschnitt 4.3)
Efavirenz (ein nicht nukleosider Reverse-Transkriptase-Hemmer) [CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat] Efavirenz 400 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 200 mg zweimal täglich* Efavirenz 300 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_T ↑ 44 % Voriconazol C_{max} ↓ 61 % Voriconazol AUC_T ↓ 77 % Im Vergleich zu Efavirenz 600 mg einmal täglich, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_T ↑ 17 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich,	Die Verwendung von Standarddosen von Voriconazol zusammen mit Efavirenz-Dosen von 400 mg einmal täglich oder höher ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3) Voriconazol kann zusammen mit Efavirenz eingesetzt werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 400 mg zweimal täglich erhöht und die Dosis von Efavirenz auf 300 mg einmal täg-

	Voriconazol C_{max} ↑ 23 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7 %	lich reduziert wird. Bei Beendigung der Voriconazol- Behandlung sollte die ursprüngliche Dosis von Efavirenz wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Ergotalkaloide (z.B. Ergotamin und Dihydroergotamin) [CYP3A4-Substrate]	Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Ergotalkaloiden erhöhen und zu Ergotismus führen.	kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
Rifabutin [starker CYP450-Induktor] 300 mg einmal täglich 300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 350 mg zweimal täglich)* 300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich)*	 Voriconazol C_{max} ↓ 69 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 78 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol C_{max} ↓ 4 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol C_{max} ↑ 104 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 87 %	Eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Rifabutin sollte vermieden werden, es sei denn, die Vorteile überwiegen das Risiko. Die Erhaltungsdosis von Voriconazol kann auf 5 mg/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 mit einem Körpergewicht unter 40 kg) erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn Rifabutin zusammen mit Voriconazol gegeben wird, werden eine engmaschige Blutbildkontrolle und eine Überwachung der Nebenwirkungen von Rifabutin (z.B. Uveitis) empfohlen.
Rifampicin (600 mg einmal täglich) [starker CYP450-Induktor]	Voriconazol C_{max} ↓ 93 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 96 %	kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
Ritonavir (Protease-Inhibitor) [starker CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -substrat] hoch dosiert (400 mg zweimal täglich) niedrig dosiert (100 mg zweimal täglich)*	 Ritonavir C_{max} und AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Voriconazol C_{max} ↓ 24 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 39 %	 Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und hoch dosiertem Ritonavir (400 mg zweimal täglich oder mehr) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg zweimal täglich) sollte vermieden werden, es sei denn, eine Nutzen-Risiko- Abschätzung für den Patienten rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Johanniskraut [CYP450-Induktor; P-gp-Induktor] 300 mg dreimal täglich (zusammen mit 400 mg Voriconazol als Einmaldosis)	In einer unabhängigen publizierten Studie: Voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
Everolimus [CYP3A4-Substrat, P-gp-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Everolimus.	Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol mit Everolimus wird nicht empfohlen, da Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von

		Everolimus führt (siehe Abschnitt 4.4).
Fluconazol (200 mg einmal täglich) [CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer]	Voriconazol C_{max} ↑ 57 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 79 % Fluconazol C_{max} nicht bestimmt Fluconazol AUC_{t} nicht bestimmt	Die zur Verhinderung dieses Effekts notwendige Dosisreduktion und/ oder Verminderung der Applikationshäufigkeit wurde nicht bestimmt. Wenn Voriconazol sequenziell nach Fluconazol angewendet wird, wird eine Überwachung auf durch Voriconazol ausgelöste Nebenwirkungen empfohlen.
Phenytoin [CYP2C9-Substrat und starker CYP450-Induktor] 300 mg einmal täglich 300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich)*	 Voriconazol C_{max} ↓ 49 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 69 % Phenytoin C_{max} ↑ 67 % Phenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich: Voriconazol C_{max} ↑ 34 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 39 %	 Eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Phenytoin sollte vermieden werden, es sei denn, die Vorteile überwiegen das Risiko. Es wird eine sorgfältige Kontrolle des Plasmaspiegels von Phenytoin empfohlen Phenytoin kann zusammen mit Voriconazol gegeben werden, wenn die Erhaltungsdosis von Voriconazol auf 5 mg/kg i.v. zweimal täglich oder von 200 mg auf 400 mg oral zweimal täglich (von 100 mg auf 200 mg oral zweimal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg) erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2).
Antikoagulanzien Warfarin (30 mg als Einzeldosis zusammen mit 300 mg Voriconazol zweimal täglich) [CYP2C9-Substrat] Andere orale Coumarinpräparate (z.B. Phenprocoumon, Acenocoumarol) [CYP2C9- und CYP3A4-Substrate]	Die Prothrombinzeit war maximal um das 2-fache verlängert. Obwohl nicht weiter untersucht, kann Voriconazol die Plasmakonzentration von Coumarinen erhöhen, was die Prothrombinzeit verlängern kann.	Es wird eine engmaschige Überwachung der Prothrombinzeit oder andere geeignete Blutgerinnungstests empfohlen, und die Dosis der Antikoagulanzien sollte entsprechend angepasst werden.
Benzodiazepine (z.B. Midazolam, Triazolam, Alprazolam) [CYP3A4-Substrate]	Obwohl nicht weiter klinisch untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Benzodiazepinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen und zu einem verlängerten sedativen Effekt führen.	Es sollte eine Dosisreduktion der Benzodiazepine erwogen werden.
Immunsuppressiva [CYP3A4-Substrate] Sirolimus (2 mg als Einzeldosis) Ciclosporin (bei stabilen Patienten mit Nierentransplantation unter Dauertherapie mit Ciclosporin)	In einer unabhängigen publizierten Studie: Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-fach Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-fach Ciclosporin C_{max} ↑ 13 % Ciclosporin AUC_{τ} ↑ 70 %	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Sirolimus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Beginn einer Voriconazol-Therapie bei Patienten, die bereits Ciclosporin erhalten, wird empfohlen, die Ciclosporin-Dosis zu halbieren und die Ciclosporin- Spiegel sorgfältig zu überwachen. Erhöhte Ciclosporin-Spiegel werden

Tacrolimus (0,1 mg/kg als Einzeldosis)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus AUC_t ↑ 221 %	mit Nephrotoxizität in Verbindung gebracht. Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Ciclosporin-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden. Bei Beginn einer Voriconazol-Therapie bei Patienten, die bereits Tacrolimus erhalten, wird empfohlen, die Tacrolimus-Dosis auf ein Drittel der Ausgangsdosis zu reduzieren und die Tacrolimus-Spiegel sorgfältig zu überwachen. Erhöhte Tacrolimus-Spiegel werden mit Nephrotoxizität in Verbindung gebracht. ***Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Tacrolimus-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden.***
Lang wirksame Opiate [CYP3A4-Substrate] Oxycodon (10 mg als Einmaldosis)	In einer unabhängigen publizierten Studie: Oxycodon C_{max} ↑ 1,7-fach Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-fach	Bei Oxycodon und anderen lang wirksamen Opiaten, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Hydrocodon), sollte eine Dosisreduktion erwogen werden. Es können häufige Kontrollen auf Opiatassoziierte Nebenwirkungen notwendig werden.
Methadon (32 bis 100 mg einmal täglich) [CYP3A4-Substrat]	R-Methadon (aktiv) C_{max} ↑ 31 % R-Methadon (aktiv) AUC_t ↑ 47 % S-Methadon C_{max} ↑ 65 % S-Methadon AUC_τ ↑ 103 %	Es wird eine häufige Kontrolle bezüglich Nebenwirkungen und Toxizität von Methadon (einschließlich QTc-Verlängerung) empfohlen. Eine Dosisreduktion von Methadon kann notwendig werden.
Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAR) [CYP2C9-Substrate] Ibuprofen (400 mg als Einzeldosis) Diclofenac (50 mg als Einzeldosis)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofenac C_{max} ↑ 114 % Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Es wird eine häufige Kontrolle bezüglich Nebenwirkungen und Toxizität der NSAR empfohlen. Eine Dosisreduktion der NSAR kann notwendig werden.
Omeprazol (40 mg einmal täglich)* [CYP2C19-Hemmer; CYP2C19- und CYP3A4-Substrat]	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_τ ↑↑ 280 % Voriconazol C_{max} ↑ 15 % Voriconazol AUC_τ ↑ 41 % Andere Protonenpumpenhemmer, die CYP2C19-Substrate sind, könnten ebenfalls durch Voriconazol gehemmt werden, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen könnte.	Es wird keine Dosisanpassung von Voriconazol empfohlen. Wenn eine Voriconazol-Therapie bei Patienten begonnen wird, die bereits 40 mg Omeprazol oder mehr erhalten, wird empfohlen, die Omeprazol-Dosis zu halbieren.
Orale Kontrazeptiva* [CYP3A4-Substrate, CYP2C19-Hemmer] Norethisteron/ ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol AUC_τ ↑ 61 % Norethisteron C_{max} ↑ 15 % Norethisteron AUC_τ ↑ 53 % Voriconazol C_{max} ↑ 14 % Voriconazol AUC_τ ↑ 46 %	Es wird empfohlen, zusätzlich zur Kontrolle möglicher Nebenwirkungen von Voriconazol auf Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva zu achten.

Kurz wirksame Opiate [CYP3A4-Substrate] Alfentanil (20 µg/kg als Einmaldosis, zusammen mit Naloxon) Fentanyl (5 µg/kg als Einmaldosis)	In einer unabhängigen publizierten Studie: Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-fach In einer unabhängigen publizierten Studie: Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-fach	Eine Dosisreduktion von Alfentanil, Fentanyl und anderen kurz wirksamen Opiaten, die eine vergleichbare Struktur wie Alfentanil haben und durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Sufentanil), sollte erwogen werden. Es wird eine langfristige und häufige Kontrolle hinsichtlich Atemdepression und anderer Opiat-assoziierter Nebenwirkungen empfohlen.
Statine (z.B. Lovastatin) [CYP3A4-Substrate]	Obwohl nicht weiter klinisch untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen und zu einer Rhabdomyolyse führen.	Eine Dosisreduktion der Statine sollte erwogen werden.
Sulfonylharnstoffpräparate (z.B. Tolbutamid, Glipizid, Glyburid) [CYP2C9-Substrate]	Obwohl nicht weiter untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Sulfonylharnstoffen erhöhen und zu einer Hypoglykämie führen.	Es wird eine sorgfältige Kontrolle der Glucosewerte im Blut empfohlen. Eine Dosisreduktion der Sulfonylharnstoffe sollte erwogen werden.
Vinca-Alkaloide (z.B. Vincristin und Vinblastin) [CYP3A4-Substrate]	Obwohl nicht weiter untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Vinca-Alkaloiden erhöhen und zu Neurotoxizität führen.	Eine Dosisreduktion der Vinca-Alkaloide sollte erwogen werden.
Andere HIV-Protease-Hemmer (z.B. Saquinavir, Amprenavir und Nelfinavir)* [CYP3A4-Substrate und -Hemmer]	Nicht klinisch untersucht. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Voriconazol den Metabolismus von HIV- Protease-Hemmern hemmen kann und HIV-Protease-Hemmer genauso den Metabolismus von Voriconazol hemmen können.	Es kann eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/ oder Wirkungsverlust sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
Andere nicht nukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) (z.B. Delavirdin, Nevirapin)* [CYP3A4-Substrate, -Hemmer oder CYP450-Induktoren]	Nicht klinisch untersucht. In-vitro-Studien zeigen, dass Voriconazol den Metabolismus von NNRTIs hemmen kann und NNRTIs genauso den Metabolismus von Voriconazol hemmen können. Die Erkenntnisse über den Einfluss von Efavirenz auf Voriconazol lassen vermuten, dass der Metabolismus von Voriconazol durch ein NNRTI induziert werden kann.	Es kann eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/ oder Wirkungsverlust sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
Cimetidin (400 mg zweimal täglich) [unspezifischer CYP450-Hemmer und erhöht den pH-Wert im Magen]	Voriconazol C_{max} ↑ 18 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 23 %	keine Dosisanpassung
Digoxin (0,25 mg einmal täglich) [P-gp-Substrat]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	keine Dosisanpassung
Indinavir (800 mg dreimal täglich) [CYP3A4-Hemmer und -Substrat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	keine Dosisanpassung
Makrolid-Antibiotika Erythromycin (1 g zweimal täglich) [CYP3A4-Hemmer] Azithromycin (500 mg einmal täglich)	Voriconazol C_{max} und AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} und AUC_{τ} ↔ Der Einfluss von Voriconazol auf Erythromycin oder Azithromycin ist unbekannt.	keine Dosisanpassung

Mycophenolsäure (1 g als Einmaldosis) [UDP-Glucuronyltransferase-Substrat]	Mycophenolsäure C_{max} ↔ Mycophenolsäure AUC_t ↔	keine Dosisanpassung
Prednisolon (60 mg als Einzeldosis) [CYP3A4-Substrat]	Prednisolon C_{max} ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	keine Dosisanpassung
Ranitidin (150 mg zweimal täglich) [erhöht den pH-Wert im Magen]	Voriconazol C_{max} und AUC_τ ↔	keine Dosisanpassung

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Voriconazol bei Schwangeren verfügbar.
Tierexperimentelle Studien weisen auf eine Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).
Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Voriconazol Hospira darf nicht während der Schwangerschaft angewendet 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 Voriconazol Hospira 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 Voriconazol Hospira muss abgestillt werden.

Fertilität

In einer tierexperimentellen Studie wurde bei männlichen und weiblichen Ratten keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Voriconazol Hospira hat leichte Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann zu vorübergehenden und reversiblen Veränderungen der Sehfähigkeit (einschließlich verschwommenen Sehens, geänderter/verstärkter visueller 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Voriconazol wurde anhand zusammengefasster Daten einer Sicherheitsdatenbank mit über 2.000 untersuchten Personen (davon 1.655 Patienten in Therapiestudien und 279 in Prophylaxestudien) bewertet. Es handelt sich hierbei um eine heterogene Population aus Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, HIV- infizierten Patienten mit ösophagealer Candidose und refraktären Pilzinfektionen, nicht neutropenischen Patienten mit Candidämie oder Aspergillose und gesunden Probanden. Insgesamt erhielten 705 Patienten Voriconazol über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen, davon erhielten 164 Patienten Voriconazol über mehr als 6 Monate.
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Sehstörungen, Fieber, Hautausschlag, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen, periphere Ödeme, abnormale Leberfunktionstests, Atemnot 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.

Nebenwirkungstabelle

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 Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet.
Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 und < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 und < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Berichtete Nebenwirkungen bei Personen, die Voriconazol erhielten:

Systemorganklassen	***Nebenwirkungen***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Gastroenteritis, Sinusitis, Gingivitis
Gelegentlich	Pseudomembranöse Kolitis, Lymphangitis, Peritonitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Nicht bekannt	Plattenepithelkarzinom*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Gelegentlich	Verbrauchskoagulopathie, Knochenmarkversagen, Leukopenie, Lymphadenopathie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen
Gelegentlich	Anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypothyreose
Selten	Hyperthyreose
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstörungen	
Sehr häufig	Periphere Ödeme
Häufig	Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depressionen, Halluzinationen, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Unruhe, Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Krampfanfall, Tremor, Parästhesie, Hypertonus, Schläfrigkeit, Synkope, Benommenheit
Gelegentlich	Hirnödem, Enzephalopathie, extrapyramidale Störung, periphere Neuropathie, Ataxie, Hypästhesie, Geschmacksstörungen, Nystagmus
Selten	Hepatische Enzephalopathie, Guillain-Barré-Syndrom
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Sehverschlechterung (einschließlich verschwommenen Sehens [siehe Abschnitt 4.4], Chromatopsie und Photophobie)
Häufig	Netzhautblutungen
Gelegentlich	Okulogyre Krisen, Störungen des Sehnervs (einschließlich optischer Neuritis, siehe Abschnitt 4.4), Papillenödem (siehe Abschnitt 4.4), Skleritis, Blepharitis, Doppeltsehen
Selten	Nervus-opticus-Atrophie, Hornhauttrübungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Hypakusis, Schwindel, Tinnitus
Herzerkrankungen	
Häufig	Supraventrikuläre Arrhythmie, Tachykardie, Bradykardie
Gelegentlich	Kammerflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie
Selten	Torsade de pointes, kompletter AV-Block, Schenkelblock, AV-Rhythmus
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, Phlebitis
Gelegentlich	Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Atemnot
Häufig	Akutes Atemnotsyndrom, Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
Häufig	Dyspepsie, Verstopfung, Cheilitis
Gelegentlich	Pankreatitis, Duodenitis, Glossitis, Zungenödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	Abnormale Leberfunktionstests (einschließlich AST, ALT, alkalischer Phosphatase, Gamma-Glutamyltranspeptidase [GGT], Lactatdehydrogenase [LDH], Bilirubin)
Häufig	Gelbsucht, cholestatische Gelbsucht, Hepatitis
Gelegentlich	Leberversagen, Lebervergrößerung, Cholezystitis, Gallensteine
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag
Häufig	Exfoliative Dermatitis, makulopapulöser Hautausschlag, Pruritus, Alopezie, Hautrötung
Gelegentlich	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Angioödem, Psoriasis, Urtikaria, allergische Dermatitis, Phototoxizität, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Purpura, Ekzem
Selten	Pseudoporphyrie, fixes Arzneiexanthem

Nicht bekannt	Kutaner Lupus erythematodes*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Rückenschmerzen
Gelegentlich	Arthritis
Nicht bekannt	Periostitis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Akute Niereninsuffizienz, Hämaturie
Gelegentlich	Nierentubulusnekrose, Proteinurie, Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber
Häufig	Brustschmerzen, Gesichtsödem, Asthenie, Grippesymptome, Schüttelfrost
Gelegentlich	Reaktion an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhung des Kreatininspiegels
Gelegentlich	QTc-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Erhöhung des Harnstoffwerts im Blut, Hypercholesterinämie

* Nebenwirkungen, die im Gebrauch nach der Zulassung identifiziert wurden

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Sehstörungen

In klinischen Studien waren Sehverschlechterungen unter Voriconazol sehr häufig. In Therapiestudien waren durch die Behandlung mit Voriconazol bedingte Sehstörungen sehr häufig. In diesen Kurzzeit- wie auch Langzeitstudien berichteten etwa 21 % der Patienten über eine veränderte/ verstärkte visuelle Wahrnehmung, verschwommenes Sehen, Veränderung des Farbensehens 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 Dosen in Zusammenhang.

Der Wirkmechanismus 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.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von anhaltenden Nebenwirkungen am Auge berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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 war leicht bis mäßig. Selten entwickelten die Patienten schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme unter der Behandlung mit Voriconazol.

Sollte ein Patient einen Hautausschlag entwickeln, muss er engmaschig überwacht und Voriconazol Hospira muss abgesetzt werden, wenn es zu einer Zunahme der Hautschäden kommt. Besonders bei Langzeitbehandlung wurde von Lichtempfindlichkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die Voriconazol über lange Zeiträume erhalten haben, gab es Berichte über Plattenepithelkarzinome der Haut; der Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionstests

Klinisch signifikante Transaminasenveränderungen wurden im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms bei 13,5 % (258/1.918) der mit Voriconazol behandelten Personen beobachtet. Die abnormalen Leberfunktionstests stehen möglicherweise mit erhöhten Plasmakonzentrationen bzw. höheren Dosen 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 Abschnitt 4.4).

Prophylaxe

In einer offenen, komparativen, multizentrischen Studie, in der Voriconazol und Itraconazol als Primärprophylaxe bei erwachsenen und jugendlichen allogenen HSZT-Empfängern ohne vorab bestätigte oder wahrscheinliche IFI verglichen wurden, wurde der dauerhafte Abbruch der Anwendung von Voriconazol aufgrund von Nebenwirkungen bei 39,3 % der Probanden im Gegensatz zu 39,6 % der Probanden im Itraconazol-Arm berichtet. Behandlungsbedingte hepatische Nebenwirkungen führten zum dauerhaften Abbruch der Anwendung der Studienmedikation bei 50 Probanden (21,4 %), die mit Voriconazol behandelt wurden, sowie bei 18 Probanden (7,1 %), die mit Itraconazol behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Voriconazol wurde bei 285 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren untersucht. 127 pädiatrische Patienten wurden in pharmakokinetischen Studien mit Voriconazol behandelt und 158 im Rahmen von Therapieversuchen vor der Zulassung (Compassionate Use). Das Nebenwirkungsprofil bei diesen 285 pädiatrischen Patienten war ähnlich dem bei Erwachsenen. Die Erfahrungen nach der Markteinführung lassen 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), Bilirubinspiegel im Blut erhöht (1), Leberenzyme erhöht (1), Hautausschlag (1) und Papillenödem (1). Nach der Markteinführung wurden Fälle von Pankreatitis bei pädiatrischen Patienten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien kam es in 3 Fällen zu einer unbeabsichtigten Überdosierung. Alle Patienten waren Kinder, die bis zum 5-fachen der empfohlenen intravenösen Voriconazol-Dosis erhielten. Als einzige Nebenwirkung wurde eine 10-minütige 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: J02AC03

Wirkmechanismus

Voriconazol ist ein Triazol-Antimykotikum. Sein primärer Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Cytochrom-P450-abhängigen 14α-Sterol-Demethylierung der Pilze, einem essenziellen Schritt in der Ergosterol-Biosynthese. Die Anhäufung von 14α-Methyl-Sterol korreliert mit einem nachfolgenden Verlust an Ergosterol in der Zellmembran von Pilzen und ist möglicherweise für die antimykotische Wirkung von Voriconazol verantwortlich. Es hat sich gezeigt, dass Voriconazol eine erhöhte Selektivität für Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen als für verschiedene Cytochrom-P450-Enzymsysteme von Säugetieren aufweist.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In 10 Therapiestudien ergab sich ein Median der durchschnittlichen und maximalen Plasmaspiegel von 2.425 ng/ml (Interquartilsbereich von 1.193 bis 4.380 ng/ml) bzw. von 3.742 ng/ml (Interquartilsbereich von 2.027 bis 6.302 ng/ml). Eine positive Korrelation zwischen mittleren, maximalen oder minimalen Plasmaspiegeln und klinischer Wirksamkeit wurde in Therapiestudien nicht beobachtet. In Prophylaxestudien wurde dieser Zusammenhang nicht untersucht.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Voriconazol weist in vitro ein breites antimykotisches 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.

Die klinische Wirksamkeit (definiert als partielle oder vollständige Remission) 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 beschränk-

ten 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 dermatiditis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium spp., Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserholium rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium spp. einschl. P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis, Trichosporon spp. einschließlich Infektionen durch T. beigelii.
In-vitro-Wirksamkeit wurde bei folgenden klinischen Isolaten nachgewiesen: Acremonium spp., Alternaria spp., Bipolaris spp., Cladophialophora spp. und 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..

Grenzwerte (Breakpoints)

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 antiinfektive Therapie entsprechend angepasst werden.
Die Erreger, die am häufigsten Infektionen beim Menschen auslösen, sind u. a. C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata und C. krusei. Alle diese Erreger haben für Voriconazol in der Regel minimale Hemm-Konzentrationen (MHK) unter 1 mg/l.
Die in-vitro-Aktivität von Voriconazol gegenüber Candida-Spezies ist jedoch nicht einheitlich. Speziell für C. glabrata ist die MHK für Voriconazol bei Fluconazol-resistenten Isolaten proportional höher als bei Fluconazol-empfindlichen Isolaten. Daher sollten alle Anstrengungen unternommen werden, eine genaue Artbestimmung des Candida-Erregers durchzuführen. Bei Vorliegen eines Antimykotikaempfindlichkeitstests können die MHK-Werte auf Basis der Breakpoint-Kriterien des European Comittee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) interpretiert werden.

EUCAST Breakpoints

Candida-Arten	***MHK-Breakpoint (mg/l)***	
	≤ S (Empfindlich)	***> R (Resistent)***
Candida albicans[1]	0,125	0,125
Candida tropicalis[1]	0,125	0,125
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,125
Candida glabrata[2]	Keine ausreichenden Daten	
Candida krusei[3]	Keine ausreichenden Daten	
Other Candida spp.[4]	Keine ausreichenden Daten	

[1] Stämme mit MHK-Werten über dem Empfindlichkeits-Breakpoint sind selten oder wurden bisher noch nicht beobachtet. Bei derartigen Isolaten müssen die Identifizierung und die Tests der antimikrobiellen Empfindlichkeit wiederholt werden und das Isolat bei einer Bestätigung der Ergebnisse an ein Referenzlabor geschickt werden.
[2] In klinischen Studien war die Ansprechrate auf Voriconazol bei Patienten mit C. glabrata-Infektionen um 21 % niedriger als bei C. albicans, C. parapsilosis und C. tropicalis. Dieses verminderte Ansprechen war jedoch nicht korreliert mit erhöhten MHK-Werten.
[3] In klinischen Studien war die Ansprechrate auf Voriconazol bei Infektionen mit C. krusei vergleichbar mit der bei C. albicans, C. parapsilosis und C. tropicalis. Da jedoch nur bei neun Proben eine EUCAST-Analyse durchgeführt werden konnte, liegen derzeit keine ausreichenden Daten zur Festlegung eines klinischen Breakpoints für C. krusei vor.
[4] Nach EUCAST wurden keine Spezies-unabhängigen Breakpoints für Voriconazol festgelegt.

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 wurden im Vergleich mit konventionellem Amphotericin B bei der Primärtherapie einer akuten invasiven Aspergillus-Infektion in einer offenen, randomisierten Multizenterstudie über 12 Wochen bei 277 immunbeeinträchtigten Patienten belegt. Dabei wurde Voriconazol in den ersten 24 Stunden mit einer Initialdosis von 6 mg/kg alle 12 Stunden intravenös verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 4 mg/kg alle 12 Stunden über mindestens 7 Tage. Danach konnte die Therapie auf die orale Formulierung mit 200 mg alle 12 Stunden umgestellt werden. Der Medianwert für die Dauer der intravenösen Voriconazol-Therapie betrug 10 Tage (Bereich: 2 - 85 Tage). Nach der intravenösen Voriconazol-Therapie betrug der Medianwert für die Dauer der oralen Voriconazol- Therapie 76 Tage (Bereich: 2 - 232 Tage).

Bei 53 % der mit Voriconazol behandelten Patienten kam es zu einem zufriedenstellenden Ansprechen (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 zerebrale Infektionen einschlossen (die Letalität beträgt hierbei normalerweise fast 100 %).
Die in diesen Studien behandelten Infektionen umfassten zerebrale, Sinus-, pulmonale und disseminierte Aspergillosen bei Patienten mit Knochenmark- 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. Darüber hinaus wurde bei 9 Patienten der Voriconazol-Gruppe und bei 5 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 Blut und infiziertem 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, betrugen 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.: 7 (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; 2 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.

Primärprophylaxe invasiver Pilzinfektionen (IFI) – Wirksamkeit bei HSZT-Empfängern ohne vorab bestätigter oder wahrscheinlicher IFI

In einer offenen, komparativen, multizentrischen Studie wurde Voriconazol als Primärprophylaxe bei erwachsenen und jugendlichen allogenen HSZT-Empfängern ohne vorab bestätigte oder wahrscheinliche IFI mit Itraconazol verglichen. Erfolg wurde definiert als die Fähigkeit, die Prophylaxe mit dem Studienmedikament 100 Tage nach der HSZT (ohne Unterbrechungen für mehr als 14 Tage) fortzusetzen, und das Überleben ohne bestätigte oder wahrscheinliche IFI für die Dauer von 180 Tagen nach HSZT. Die MITT (modified intent-to-treat)-Gruppe umfasste 465 allogene HSZT-Empfänger, wobei 45 % der Patienten AML hatten. Von allen Patienten hatten sich 58 % einer myeloablativen Konditionierung unterzogen.
Prophylaxe mit dem Studienmedikament wurde sofort nach der HSZT eingeleitet: 224 Patienten erhielten Voriconazol und 241 Patienten erhielten Itraconazol. Die mittlere Dauer der Prophylaxe mit dem Studienmedikament betrug 96 Tage bei der Anwendung von Voriconazol und 68 Tage bei der Gabe von Itraconazol in der MITT-Gruppe.
Erfolgsraten und weitere sekundäre Endpunkte sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Endpunkte	***Voriconazol N=224***	***Itraconazol N=241***	***Unterschiede zwischen den Prozentanteilen und das 95%-Konfidenzintervall (KI)***	***p-Wert***
Erfolg an Tag 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Erfolg an Tag 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Mindestens 100 Tage Prophylaxe mit der Studienmedikation	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Überlebt bis zum Tag 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Bestätigte oder wahrscheinliche IFI bis zum Tag 180 entwickelt	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Bestätigte oder wahrscheinliche IFI bis zum Tag 100 entwickelt	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Bestätigte oder wahrscheinliche IFI während der Anwendung der Studienmedikation entwickelt	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primärer Endpunkt der Studie
** Unterschiede in den Prozentanteilen, 95 %-KI und p-Werte erhalten nach Anpassung für die Randomisierung

Die Rate an Durchbruchs-IFI bis zum Tag 180 und der primäre Endpunkt der Studie, nämlich der Erfolg am Tag 180, für Patienten mit AML und solche mit myeloablativer Konditionierung ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt:
AML

Endpunkte	***Voriconazol (N=98)***	***Itraconazol (N=109)***	***Unterschiede zwischen den Prozentanteilen und das 95%-Konfidenzintervall (KI)***
Durchbruchs-IFI – Tag 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Erfolg an Tag 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Primärer Endpunkt der Studie
** Unter Verwendung einer 5 %-Marge, Nicht-Unterlegenheit ist nachgewiesen
*** Unterschiede in den Prozentanteilen, 95 %-KI ermittelt nach Anpassung für die Randomisierung

Myeloablative Konditionierung

Endpunkte	***Voriconazol (N=98)***	***Itraconazol (N=109)***	***Unterschiede zwischen den Prozentanteilen und das 95%-Konfidenzintervall (KI)***
Durchbruchs-IFI – Tag 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Erfolg an Tag 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Primärer Endpunkt der Studie
** Unter Verwendung einer 5 %-Marge, Nicht-Unterlegenheit ist nachgewiesen
*** Unterschiede in den Prozentanteilen, 95 %-KI ermittelt nach Anpassung für die Randomisierung

Sekundärprophylaxe von IFI – Wirksamkeit bei HSZT-Empfängern mit vorab bestätigter oder wahrscheinlicher IFI

Voriconazol wurde als Sekundärprophylaxe in einer offenen, nicht-komparativen, multizentrischen Studie bei erwachsenen allogenen HSZT-Empfängern mit vorab bestätigten oder wahrscheinlichen IFI untersucht. Der primäre Endpunkt war die Rate des Auftretens bestätigter oder wahrscheinlicher IFI während des ersten Jahres nach der HSZT. Die MITT-Gruppe umfasste 40 Patienten mit vorangegangener IFI, einschließlich 31 Patienten mit Aspergillose, 5 Patienten mit Candidiasis und 4 Patienten mit anderen IFI. Die mediane Dauer der Prophylaxe mit der Studienmedikation betrug in der MITT-Gruppe 95,5 Tage.
Bestätigte oder wahrscheinliche IFI traten bei 7,5 % (3/40) der Patienten im Verlauf des ersten Jahres nach HSZT auf, einschließlich einer systemischen Candidiasis, einer Scedosporiose (beide Rückfälle früherer IFI)

und einer Zygomykose. Die Überlebensrate am Tag 180 lag bei 80,0 % (32/40) und nach 1 Jahr bei 70,0 % (28/40).

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien erhielten 705 Patienten Voriconazol über mehr als 12 Wochen, davon erhielten 164 Patienten Voriconazol für mehr als 6 Monate.

Kinder und Jugendliche

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 Antimykotikatherapien erfolglos. Therapiestudien schlossen 5 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 (27 Patienten) sowie chronische granulomatöse Erkrankungen (14 Patienten). Als häufigste Pilzinfektion wurde eine Aspergillose behandelt (43/61; 70 %).

Klinische Studien zur Untersuchung des QTc-Intervalls

In einer placebokontrollierten, randomisierten Einzeldosis-Crossover-Studie der Auswirkungen auf das QTc-Intervall von Probanden wurden 3 orale Einzeldosen Voriconazol und Ketoconazol überprüft. Dabei betrug der placeboadjustierte, mittlere Maximalanstieg des QTc gegenüber dem Ausgangswert 5,1, 4,8 bzw. 8,2 msec nach 800, 1.200 bzw. 1.600 mg Voriconazol und 7,0 msec bei 800 mg Ketoconazol. In keiner Behandlungsgruppe wurde bei einem Probanden ein Anstieg des QTc ≥ 60 msec gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QTc-Intervalls von 500 msec überschritten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Voriconazol wurde bei gesunden Probanden, speziellen Populationen und Patienten bestimmt. Bei zweimal täglicher oraler 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 gesunden Probanden.

Die Pharmakokinetik von Voriconazol ist infolge seiner Sättigungskinetik des Metabolismus nicht linear. Bei höheren Dosen 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 2,5-fachen Zunahme der AUC_τ führt. Mit einer oralen Erhaltungsdosis von 200 mg (oder 100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg) erhält man eine Voriconazol-Exposition, die mit 3 mg/kg i.v. vergleichbar ist. Mit einer oralen Erhaltungsdosis von 300 mg (oder 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg) erhält man eine Voriconazol-Exposition, die mit 4 mg/kg i.v. vergleichbar ist. Bei intravenöser oder oraler Gabe der empfohlenen Anfangsdosen 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.

Biotransformation

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 verstoffwechseln. Bei der weißen und der 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 antimyzetische 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.

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 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 (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis bei Kindern und jugendlichen Patienten ergibt sich aus einer pharmakokinetischen Populationsanalyse der Daten von 112 immungeschwächten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren und 26 immungeschwächten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 17 Jahren. Bei 3 Pharmakokinetikstudien in der Pädiatrie wurden intravenöse Mehrfachgaben von 3, 4, 6, 7 und 8 mg/kg zweimal täglich und orale Mehrfachdosen (mit dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) von 4 mg/kg, 6 mg/kg und 200 mg zweimal täglich untersucht. In einer Pharmakokinetikstudie bei Jugendlichen wurden intravenöse Initialdosen von 6 mg/kg zweimal täglich am 1. Tag gefolgt von einer intravenösen Dosis von 4 mg/kg zweimal täglich und zweimal täglich 300 mg oral als Tabletten untersucht. Bei den pädiatrischen Patienten wurde im Vergleich zu Erwachsenen eine höhere interindividuelle Variabilität beobachtet.

Bei einem Vergleich der Pharmakokinetikdaten bei Kindern und bei Erwachsenen ergab sich, dass die erwartete Gesamtexposition (AUC_{τ}) bei Kindern nach einer intravenösen Initialdosis von 9 mg/kg mit einer intravenösen Initialdosis von 6 mg/kg bei Erwachsenen vergleichbar ist. Dementsprechend war die erwartete Gesamtexposition bei Kindern nach intravenösen Erhaltungsdosen von 4 und 8 mg/kg zweimal täglich mit einer intravenösen Erhaltungsdosis von 3 bzw. 4 mg/kg zweimal täglich bei Erwachsenen vergleichbar. Die erwartete Gesamtexposition bei Kindern nach oralen Erhaltungsdosen von 9 mg/kg zweimal täglich (maximal 350 mg) war mit einer oralen Erwachsenendosis von 200 mg zweimal täglich vergleichbar. Eine intravenöse Dosis von 8 mg/kg wird eine ca. 2-fach höhere Voriconazol-Exposition ergeben als eine orale Dosis von 9 mg/kg.

Die im Vergleich zu Erwachsenen höhere intravenöse Erhaltungsdosis bei pädiatrischen Patienten ist auf die höhere Eliminationskapazität der pädiatrischen Patienten durch ein größeres Verhältnis von Leber- zu Körpermasse zurückzuführen. 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.

Bei der Mehrzahl der jugendlichen Patienten war die Voriconazol-Exposition mit der von Erwachsenen unter der gleichen Dosierung vergleichbar. Bei jungen Jugendlichen mit einem geringen Körpergewicht wurde jedoch im Vergleich zu Erwachsenen eine niedrigere Voriconazol-Exposition beobachtet. Wahrscheinlich metabolisieren diese Personen Voriconazol mehr wie Kinder als wie Erwachsene. Auf Grundlage der pharmakokinetischen Populationsanalyse sollten Jugendliche im Alter von 12 bis 14 Jahren, die weniger als 50 kg wiegen, die Kinderdosis erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatininspiegel >2,5 mg/dl)

kommt es zu einer Kumulation des intravenösen Vehikels SBECD (siehe Abschnitte 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 Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholter Voriconazol-Anwendung 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 Dosen erreicht werden, bei Ratten als teratogen und bei Kaninchen als embryotoxisch erwiesen. In der Pränatal- und Postnatal-Studie an Ratten verlängerte Voriconazol bei niedrigeren Konzentrationen, als sie beim Menschen unter therapeutischen Dosen 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 Verringerung der Östradiolspiegel ein und entsprechen denen, die bei anderen Azol-Antimykotika ebenfalls beobachtet werden. Bei Konzentrationen, die vergleichbar mit denen waren, die beim Menschen unter therapeutischen Dosen erreicht werden, zeigte die Verabreichung von Voriconazol bei männlichen und weiblichen Ratten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

Die präklinischen Daten zum intravenösen Vehikel, SBECD, ergaben in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe als hauptsächliche 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

Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9)

6.2 Inkompatibilitäten

Voriconazol Hospira darf nicht über denselben Katheter oder dieselbe Kanüle gleichzeitig mit anderen Infusionslösungen infundiert werden. Nach Beendigung der Voriconazol Hospira-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 Voriconazol Hospira nicht gleichzeitig mit Blutprodukten oder Kurzzeit-Infusionen konzentrierter Elektrolytlösungen gegeben werden.

Komplette parenterale Ernährung:

Infusionen zur kompletten parenteralen Ernährung müssen bei gleichzeitiger Anwendung von Voriconazol Hospira ***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 Voriconazol Hospira verwendeten, Zugang erfolgen. Voriconazol Hospira darf nicht in 4,2%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst werden. Zur Kompatibilität mit anderen Konzentrationen liegen keine Informationen vor.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 36 Stunden bei

2°C - 8°C nachgewiesen.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 36 Stunden bei 2°C - 8°C, gefolgt von 3 Stunden bei Raumtemperatur, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die rekonstituierte Lösung 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°C - 8°C (im Kühlschrank) betragen, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml Durchstechflasche aus Typ 1 Klarglas mit Chlorbutylstopfen und Flip-off-Aluminiumversiegelung mit roter Plastikkappe. Packungen mit 1 oder 5 Durchstechflasche(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Das Pulver wird entweder mit 19 ml Wasser für Injektionszwecke oder mit 19 ml einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung aufgelöst. Danach steht eine klare 10 mg/ml Voriconazol-Lösung mit einem entnehmbaren Gesamtvolumen von 20 ml zur Verfügung. Es wird die Verwendung einer nicht automatischen 20 ml Standard-Spritze empfohlen, um sicherzustellen, dass die exakte Menge (19,0 ml) an Wasser für Injektionszwecke oder an einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung zugegeben wird.

Nach Rekonstitution mit 19 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung wird eine klare Lösung erhalten.

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Einmalgebrauch bestimmt, verbliebene Reste der Lösung sollten verworfen werden. Es sollte nur eine klare Lösung ohne Trübung verabreicht werden.

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

Benötigtes Volumen von Voriconazol Hospira-Konzentrat (10 mg/ml)

Körpergewicht (kg)	***Benötigtes Volumen von Voriconazol Hospira-Konzentrat (10 mg/ml) für:***				
	3 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	***4 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)***	***6 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)***	***8 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)***	***9 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)***
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Die rekonstituierte Lösung kann verdünnt werden mit:

0,9%ige (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke Ringer-Lactatlösung zur intravenösen Infusion

5%ige Glucose-Ringer-Lactatlösung zur intravenösen Infusion

5%ige Glucoselösung in 0,45%iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion 5%ige Glucoselösung zur intravenösen Infusion

5%ige Glucoselösung in 20 mEq Kaliumchloridlösung zur intravenösen Infusion 0,45%ige Natriumchloridlö-

sung 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 Abschnitt 6.2 genannten Infusionslösungen liegen keine Informationen vor.

7. Inhaber der Zulassung

Hospira UK Limited
Queensway, Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/15/1004/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Mai 2015

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.