

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VFEND 50 mg Filmtabletten

VFEND 200 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 oder 200 mg Voriconazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

VFEND 50 mg Filmtabletten

1 Tablette enthält 63,42 mg Lactose-Monohydrat.

VFEND 200 mg Filmtabletten

1 Tablette enthält 253,675 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

VFEND 50 mg Filmtabletten

Weiß bis weißliche, runde Tablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „VOR50“ auf der anderen Seite (Tabletten).

VFEND 200 mg Filmtabletten

Weiß bis weißliche, kapselförmige Tablette mit der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „VOR200“ auf der anderen Seite (Tabletten).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

VFEND 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.

VFEND 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).

VFEND ist auch als 200-mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und 40-mg/ml-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich.

### Behandlung

#### *Erwachsene*

Die Behandlung muss intravenös oder oral mit der unten angegebenen Anfangsdosis von VFEND 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*
<b>Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden)</b>	6 mg/kg KG alle 12 Stunden	400 mg alle 12 Stunden	200 mg alle 12 Stunden
<b>Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)</b>	4 mg/kg KG zweimal täglich	200 mg zweimal täglich	100 mg zweimal täglich

\* Dies gilt auch für Patienten im Alter von 15 Jahren und darüber.

### 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)

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

Anwendung zur Prophylaxe: siehe unten.

### *Kinder (2 bis < 12 Jahre) und junge Jugendliche mit niedrigem Körpergewicht (12 bis 14 Jahre und < 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:

	<b>Intravenös</b>	<b>Oral</b>
<b>Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden)</b>	9 mg/kg KG alle 12 Stunden	nicht empfohlen
<b>Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)</b>	8 mg/kg KG zweimal täglich	9 mg/kg KG zweimal täglich (Maximaldosis: 350 mg zweimal täglich)

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.

Die Empfehlungen zur oralen Dosierung in der Pädiatrie ergeben sich aus Studien, in denen Voriconazol als Suspension zum Einnehmen angewendet wurde. Die Bioäquivalenz zwischen der Suspension zum Einnehmen und den Filmtabletten wurde bei Kindern nicht untersucht. Bedenkt man die angenommene limitierte gastrointestinale Transitzeit bei pädiatrischen Patienten, kann die Resorption der Tabletten bei ihnen anders als bei Erwachsenen sein. Für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren wird daher die Suspension zum Einnehmen empfohlen.

*Alle anderen Jugendlichen (12 bis 14 Jahre und  $\geq 50$  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 < 50 kg])*

Bei ungenügendem Ansprechen des Patienten auf die Therapie kann die Dosis in Schritten von 1 mg/kg erhöht werden (oder in 50-mg-Schritten, wenn initial die orale Maximaldosis von 350 mg gegeben wurde). Sollte der Patient die Therapie nicht vertragen, kann die Dosis in Schritten von 1 mg/kg reduziert werden (oder in 50-mg-Schritten, wenn initial die orale Maximaldosis von 350 mg gegeben wurde).

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 einer 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

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

Die Kombination von Voriconazol mit Rifabutin sollte möglichst vermieden werden. Wenn die Kombination jedoch eindeutig indiziert ist, kann die Erhaltungsdosis von Voriconazol von 200 mg auf 350 mg oral zweimal täglich erhöht werden (100 mg auf 200 mg oral zweimal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg), 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).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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.

#### Eingeschränkte 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 VFEND 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 VFEND 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

VFEND Filmtabletten sollen im Abstand von mindestens 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **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, Chinidin oder Ivabradin, da erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu QT<sub>c</sub>-Verlängerung und selten zu Torsade de pointes führen können (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut, 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 von Voriconazol mit Naloxegol, einem CYP3A4-Substrat, da erhöhte Plasmakonzentrationen von Naloxegol Opioid-Entzugssymptome auslösen können (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Tolvaptan, da starke CYP3A4-Inhibitoren wie Voriconazol die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Lurasidon, da eine signifikante Erhöhung der Lurasidon-Exposition potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Venetoclax zu Beginn und während der Titrationsphase der Venetoclax-Dosis, da Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Venetoclax signifikant erhöht und das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Überempfindlichkeit

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

### Herz-Kreislauf-System

Voriconazol wurde mit einer Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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<sub>c</sub>-Verlängerung
- Kardiomyopathie, speziell bei bestehender Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehenden symptomatischen Arrhythmien
- Komedikation, die bekanntermaßen das QT<sub>c</sub>-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 QT<sub>c</sub>-Intervall untersucht. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls von 500 msec überschritten (siehe Abschnitt 5.1).

### Lebertoxizität

In klinischen Studien mit Voriconazol kam es 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 VFEND behandelt werden, müssen sorgfältig auf Lebertoxizität überwacht werden. Dazu sollten Laboruntersuchungen der Leberfunktionswerte (insbesondere AST und ALT) zu Beginn der VFEND-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 VFEND 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.

### Schwere Nebenwirkungen der Haut

- Phototoxizität  
Unter VFEND kam es darüber hinaus zu Phototoxizität, einschließlich Reaktionen wie Ephelides, Lentigo und Keratosis actinica, und Pseudoporphyrie. Es wird empfohlen, dass alle Patienten, einschließlich Kinder, während einer Behandlung mit VFEND Sonnenlichtexposition vermeiden und Schutzmaßnahmen wie entsprechende Bekleidung und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) anwenden.
- Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC)  
Plattenepithelkarzinome der Haut (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen) 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 VFEND sowie die Anwendung alternativer antifungaler Wirkstoffe sollten erwogen werden. Wird die Therapie mit VFEND trotz vorliegender phototoxisch bedingter Läsionen fortgesetzt, sollte systematisch und regelmäßig eine dermatologische Bewertung durchgeführt werden, um prä maligne Läsionen frühzeitig erkennen und Maßnahmen ergreifen zu können. Falls prä maligne Hautläsionen oder Plattenepithelkarzinome festgestellt werden, sollte VFEND abgesetzt werden (siehe unten in diesem Abschnitt unter „Langzeittherapie“).

- Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Unter Anwendung von Voriconazol wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Falls ein Patient einen Hautausschlag entwickelt, muss er engmaschig überwacht und VFEND muss abgesetzt werden, wenn die Schädigung fortschreitet.

#### Nebenwirkungen der Nebennieren

Reversible Fälle von Nebenniereninsuffizienz wurden bei Patienten berichtet, die Azole, einschließlich Voriconazol, erhielten. Bei Patienten, die Azole mit oder ohne begleitenden Kortikosteroiden erhielten, wurde über Nebenniereninsuffizienz berichtet. Bei Patienten, die Azole ohne Kortikosteroide erhalten, ist die Nebenniereninsuffizienz auf die direkte Hemmung der Steroidgenese durch Azole zurückzuführen. Bei Patienten, die Kortikosteroide einnehmen, kann die durch Voriconazol verursachte Hemmung ihres CYP3A4-Stoffwechsels zu einem Kortikosteroidüberschuss und einer Nebennierensuppression führen (siehe Abschnitt 4.5). Ein Cushing-Syndrom mit und ohne nachfolgende Nebenniereninsuffizienz wurde auch bei Patienten berichtet, die Voriconazol gleichzeitig mit Kortikosteroiden erhielten.

Patienten unter Langzeittherapie mit Voriconazol und Kortikosteroiden (einschließlich inhalativer Kortikosteroide, z. B. Budesonid und intranasale Kortikosteroide) sollten sowohl während der Behandlung als auch nach dem Absetzen von Voriconazol sorgfältig auf Funktionsstörungen der Nebennierenrinde überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen und Symptome eines Cushing-Syndroms oder einer Nebenniereninsuffizienz entwickeln.

#### 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 VFEND-Exposition erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Plattenepithelkarzinome der Haut (SSC) (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen) wurden im Zusammenhang mit einer Langzeittherapie mit VFEND berichtet.

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 VFEND nach multidisziplinärer Konsultation erwogen werden.

#### Nebenwirkungen am Auge

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

#### Nebenwirkungen an den Nieren

Bei schwerkranken Patienten wurde unter VFEND-Therapie akutes Nierenversagen beobachtet. Patienten, die Voriconazol erhalten, erhalten häufig gleichzeitig nephrotoxische 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 VFEND engmaschig überwacht werden. Hierbei kann eine Kontrolle der Serumamylase oder -lipase in Erwägung gezogen werden.

### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit bei Kindern unter 2 Jahren wurden bisher nicht untersucht (siehe auch Abschnitte 4.8 und 5.1). Voriconazol kann bei Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden. Bei Kindern und Jugendlichen wurden häufiger erhöhte Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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.

- Schwere Nebenwirkungen der Haut (einschließlich SSC)

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).

### Glasdegib (CYP3A4-Substrat)

Es ist davon auszugehen, dass die gleichzeitige Gabe von Voriconazol die Plasmakonzentration von Glasdegib und das Risiko einer Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine engmaschige EKG-Überwachung empfohlen.

### Tyrosinkinasehemmer (CYP3A4-Substrat)

Es ist davon auszugehen, dass die gleichzeitige Gabe von Voriconazol mit Tyrosinkinasehemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, die Plasmakonzentration der Tyrosinkinasehemmer und das Risiko für Nebenwirkungen erhöht. Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion des Tyrosinkinasehemmers und eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 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 QT<sub>c</sub>-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 AUC<sub>0-∞</sub> von Fentanyl führte, kann eine häufige Kontrolle bezüglich Opiat-assoziiertes 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-assoziiertes 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 C<sub>max</sub> und AUC<sub>t</sub> 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-assoziiertes Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

##### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und sollte von Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption nicht eingenommen werden.

##### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette. Patienten unter einer natriumarmen Diät, sollten informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

## 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 könnten die Plasmakonzentrationen von Voriconazol jeweils erhöhen bzw. erniedrigen und Voriconazol kann möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Substanzen erhöhen, die durch diese CYP450-Isoenzyme metabolisiert werden. Dies gilt insbesondere für Substanzen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, da Voriconazol ein starker CYP3A4-Inhibitor ist, wobei der Anstieg der AUC substratabhängig ist (siehe untenstehende Tabelle).

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 QT<sub>c</sub>-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 und Ivabradin), 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<sub>τ</sub>, AUC<sub>t</sub> und AUC<sub>0-∞</sub> 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, Terfenadin und Ivabradin [CYP3A4-Substrate]	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration dieser Arzneimittel zu einer QT <sub>c</sub> -Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von Torsade de pointes führen.	<b>kontraindiziert</b> (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.	<b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Efavirenz (ein nicht nukleosider Reverse-Transkriptase-Hemmer) [CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat]</p> <p>Efavirenz 400 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 200 mg zweimal täglich*</p> <p>Efavirenz 300 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich*</p>	<p>Efavirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38 %  Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 44 %  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 61 %  Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 77 %</p> <p>Im Vergleich zu Efavirenz 600 mg einmal täglich,  Efavirenz <math>C_{max}</math> ↔  Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 17 %</p> <p>Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich,  Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 23 %  Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 7 %</p>	<p>Die Verwendung von Standarddosen von Voriconazol zusammen mit Efavirenz-Dosen von 400 mg einmal täglich oder höher ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>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 täglich reduziert wird. Bei Beendigung der Voriconazol-Behandlung sollte die ursprüngliche Dosis von Efavirenz wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloide (z. B. Ergotamin und Dihydroergotamin) [CYP3A4-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Ergotalkaloiden erhöhen und zu Ergotismus führen.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Lurasidon [CYP3A4-Substrat]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Lurasidon.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Naloxegol [CYP3A4-Substrat]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Naloxegol.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Rifabutin [starker CYP450-Induktor]</p> <p>300 mg einmal täglich</p> <p>300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 350 mg zweimal täglich)*</p> <p>300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich)*</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 69 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78 %</p> <p>Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 4 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 195 % Rifabutin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 104 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87 %</p>	<p>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 auf 350 mg oral zweimal täglich (von 100 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.</p>
<p>Rifampicin (600 mg einmal täglich) [starker CYP450-Induktor]</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 93 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 96 %</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Ritonavir (Protease-Inhibitor) [starker CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat]</p> <p>hoch dosiert (400 mg zweimal täglich)</p> <p>niedrig dosiert (100 mg zweimal täglich)*</p>	<p>Ritonavir <math>C_{max}</math> und <math>AUC_{\tau}</math> ↔ Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 66 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 25 % Ritonavir <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13 % Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 24 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39 %</p>	<p>Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und hoch dosiertem Ritonavir (400 mg zweimal täglich oder mehr) ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>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.</p>
<p>Johanniskraut [CYP450-Induktor; P-gp-Induktor] 300 mg dreimal täglich (zusammen mit 400 mg Voriconazol als Einmaldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Voriconazol <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59 %</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Tolvaptan [CYP3A-Substrat]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Tolvaptan.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Venetoclax [CYP3A-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Venetoclax.	Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol zu Beginn und während der Dosistitrationphase von Venetoclax ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3). Die Venetoclax-Dosis ist gemäß den Anweisungen in der Fachinformation von Venetoclax während der Phase mit gleichbleibender täglicher Dosis zu reduzieren. Es wird eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Toxizität empfohlen.
Fluconazol (200 mg einmal täglich) [CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 57 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79 % Fluconazol $C_{max}$ nicht bestimmt Fluconazol $AUC_{\tau}$ 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 $AUC_{\tau}$ ↓ 69 %  Phenytoin $C_{max}$ ↑ 67 % Phenytoin $AUC_{\tau}$ ↑ 81 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich: Voriconazol $C_{max}$ ↑ 34 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 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).
Letermovir [CYP2C9- und CYP2C19-Induktor]	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 39 % Voriconazol $AUC_{0-12}$ ↓ 44 % Voriconazol $C_{12}$ ↓ 51 %	Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Letermovir nicht vermieden werden kann, ist der Patient hinsichtlich eines Verlusts der Wirksamkeit von Voriconazol zu überwachen.
Glasdegib [CYP3A4-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Glasdegib und des Risikos einer Verlängerung des $QT_c$ -Intervalls.	Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine engmaschige EKG-Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

<b>Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]</b>	<b>Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
Tyrosinkinasehemmer (z. B. Axitinib, Bosutinib, Cabozantinib, Ceritinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dasatinib, Nilotinib, Sunitinib, Ibrutinib, Ribociclib) [CYP3A4-Substrate]	Obwohl nicht untersucht, könnte Voriconazol die Plasmakonzentration von Tyrosinkinasehemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen.	Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine Dosisreduktion des Tyrosinkinasehemmers empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Antikoagulanzen  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, könnte 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 Antikoagulanzen sollte entsprechend angepasst werden.
Ivacaftor [CYP3A4-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Ivacaftor, mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko.	Eine Dosisreduktion von Ivacaftor wird empfohlen.
Benzodiazepine [CYP3A4-Substrate] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. als Einzeldosis)  Midazolam (7,5 mg peroral als Einzeldosis)  Andere Benzodiazepine (z. B. Triazolam, Alprazolam)	In einer unabhängigen publizierten Studie: Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7-fach  In einer unabhängigen publizierten Studie: Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3,8-fach Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 10,3-fach  Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration anderer Benzodiazepine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen und zu einem verlängerten sedativen Effekt führen.	Es sollte eine Dosisreduktion der Benzodiazepine erwogen werden.

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Immunsuppressiva [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Sirolimus (2 mg als Einzeldosis)</p> <p>Everolimus [auch ein P-gp-Substrat]</p> <p>Ciclosporin (bei stabilen Patienten mit Nierentransplantation unter Dauertherapie mit Ciclosporin)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg als Einzeldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-fach Sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-fach</p> <p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Everolimus.</p> <p>Ciclosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13 % Ciclosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70 %</p> <p>Tacrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117 % Tacrolimus <math>AUC_t</math> ↑ 221 %</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Sirolimus ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Everolimus wird nicht empfohlen, da erwartet wird, dass Voriconazol die Everolimus-Konzentration signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>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 mit Nephrotoxizität in Verbindung gebracht. <u>Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Ciclosporin-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden.</u></p> <p>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. <u>Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Tacrolimus-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden.</u></p>
<p>Lang wirksame Opiate [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Oxycodon (10 mg als Einmaldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Oxycodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-fach Oxycodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-fach</p>	<p>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 Opiat-assoziierte Nebenwirkungen notwendig werden.</p>



<b>Arzneimittel</b> <i>[Interaktionsmechanismus]</i>	<b>Interaktion</b> <b>Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
Methadon (32 bis 100 mg einmal täglich) <i>[CYP3A4-Substrat]</i>	R-Methadon (aktiv) $C_{max}$ ↑ 31 % R-Methadon (aktiv) $AUC_{\tau}$ ↑ 47 % S-Methadon $C_{max}$ ↑ 65 % S-Methadon $AUC_{\tau}$ ↑ 103 %	Es wird eine häufige Kontrolle bezüglich Nebenwirkungen und Toxizität von Methadon (einschließlich QT <sub>c</sub> -Verlängerung) empfohlen. Eine Dosisreduktion von Methadon kann notwendig werden.
Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAR) <i>[CYP2C9-Substrate]</i>  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)* <i>[CYP2C19-Hemmer; CYP2C19- und CYP3A4-Substrat]</i>	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116 % Omeprazol $AUC_{\tau}$ ↑ 280 % Voriconazol $C_{max}$ ↑ 15 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 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* <i>[CYP3A4-Substrate, CYP2C19-Hemmer]</i> Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol $C_{max}$ ↑ 36 % Ethinylestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61 % Norethisteron $C_{max}$ ↑ 15 % Norethisteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53 % Voriconazol $C_{max}$ ↑ 14 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 46 %	Es wird empfohlen, zusätzlich zur Kontrolle möglicher Nebenwirkungen von Voriconazol auf Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva zu achten.

<b>Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]</b>	<b>Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
<p>Kurz wirksame Opiate [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg als Einmaldosis, zusammen mit Naloxon)</p> <p>Fentanyl (5 µg/kg als Einmaldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Alfentanil AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 6-fach</p> <p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Fentanyl AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 1,34-fach</p>	<p>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-assoziiierter Nebenwirkungen empfohlen.</p>
<p>Statine (z. B. Lovastatin) [CYP3A4-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen und zu einer Rhabdomyolyse führen.</p>	<p>Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nicht vermieden werden kann, sollte eine Dosisreduktion des Statins erwogen werden.</p>
<p>Sulfonylharnstoffpräparate (z. B. Tolbutamid, Glipizid, Glyburid) [CYP2C9-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht weiter untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Sulfonylharnstoffen erhöhen und zu einer Hypoglykämie führen.</p>	<p>Es wird eine sorgfältige Kontrolle der Glucosewerte im Blut empfohlen. Eine Dosisreduktion der Sulfonylharnstoffe sollte erwogen werden.</p>
<p>Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) [CYP3A4-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht weiter untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Vinca-Alkaloiden erhöhen und zu Neurotoxizität führen.</p>	<p>Eine Dosisreduktion der Vinca-Alkaloide sollte erwogen werden.</p>
<p>Andere HIV-Protease-Hemmer (z. B. Saquinavir, Amprenavir und Nelfinavir)* [CYP3A4-Substrate und -Hemmer]</p>	<p>Nicht klinisch untersucht. <i>In-vitro</i>-Studien zeigen, dass Voriconazol den Metabolismus von HIV-Protease-Hemmern hemmen kann und HIV-Protease-Hemmer genauso den Metabolismus von Voriconazol hemmen können.</p>	<p>Es kann eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/ oder Wirkungsverlust sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.</p>
<p>Andere nicht nukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) (z. B. Delavirdin, Nevirapin)* [CYP3A4-Substrate, -Hemmer oder CYP450-Induktoren]</p>	<p>Nicht klinisch untersucht. <i>In-vitro</i>-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.</p>	<p>Es kann eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/ oder Wirkungsverlust sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.</p>

<b>Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]</b>	<b>Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
Tretinoin [CYP3A4-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, könnte Voriconazol die Plasmakonzentration von Tretinoin und das Risiko für Nebenwirkungen (Pseudotumor cerebri, Hyperkalzämie) erhöhen.	Eine Dosisanpassung von Tretinoin wird während der Behandlung mit Voriconazol und nach dessen Absetzen empfohlen.
Cimetidin (400 mg zweimal täglich) [unspezifischer CYP450-Hemmer und erhöht den pH-Wert im Magen]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 18 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23 %	keine Dosisanpassung
Digoxin (0,25 mg einmal täglich) [P-gp-Substrat]	Digoxin $C_{max}$ ↔ Digoxin $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung
Indinavir (800 mg dreimal täglich) [CYP3A4-Hemmer und -Substrat]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↔ Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung
Makrolid-Antibiotika  Erythromycin (1 g zweimal täglich) [CYP3A4-Hemmer]  Azithromycin (500 mg einmal täglich)	Voriconazol $C_{max}$ und $AUC_{\tau}$ ↔  Voriconazol $C_{max}$ und $AUC_{\tau}$ ↔  Der Einfluss von Voriconazol auf Erythromycin oder Azithromycin ist unbekannt.	keine Dosisanpassung
Mycophenolsäure (1 g als Einmaldosis) [UDP-Glucuronyltransferase-Substrat]	Mycophenolsäure $C_{max}$ ↔ Mycophenolsäure $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung
Kortikosteroide  Prednisolon (60 mg als Einzeldosis) [CYP3A4-Substrat]	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	keine Dosisanpassung  Patienten unter Langzeittherapie mit Voriconazol und Kortikosteroiden (einschließlich inhalativer Kortikosteroide, z. B. Budesonid, und intranasaler Kortikosteroide) sollten sowohl während der Behandlung als auch nach dem Absetzen von Voriconazol sorgfältig auf Funktionsstörungen der Nebennierenrinde überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Ranitidin (150 mg zweimal täglich) [erhöht den pH-Wert im Magen]	Voriconazol C <sub>max</sub> und AUC <sub>τ</sub> ↔	keine Dosisanpassung

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es sind keine hinreichenden Daten über die Verwendung von VFEND bei Schwangeren verfügbar.

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.

##### 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

VFEND 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 bei Erwachsenen wurde anhand zusammengefasster Daten einer Sicherheitsdatenbank mit über 2.000 untersuchten Personen (davon 1.603 erwachsene Patienten in Therapiestudien) und zusätzlich 270 Erwachsenen 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Sehverschlechterung, 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 und ihre Häufigkeitskategorien bei 1.873 Erwachsenen aus zusammengefassten Therapie- (1.603) und Prophylaxestudien (270) nach Organsystemen aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  und  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  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:

Systemorgan- klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$	Selten $\geq 1/10.000,$ $< 1/1.000$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis	pseudomembranöse Kolitis		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					Plattenepithelkarz inom (einschließlich SCC der Haut <i>in situ</i> oder Morbus Bowen)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem s		Agranulozytose <sup>1</sup> , Panzytopenie, Thrombozytopenie <sup>2</sup> , Leukopenie, Anämie	Knochenmarksvers agen, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	
Erkrankungen des Immunsystem s			Überempfindlichke it	anaphylaktoid e Reaktion	
Endokrine Erkrankungen			Nebenniereninsuffi zienz, Hypothyreose	Hyperthyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstö rungen	periphere Ödeme	Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Halluzination, Angst, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Verwirrheitszus tand			

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig ≥ 1/10</b>	<b>Häufig ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Gelegentlich ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Selten ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Nervensystem s	Kopfschmerz	Konvulsion, Synkope, Tremor, erhöhter Muskeltonus <sup>3</sup> , Parästhesie, Somnolenz, Schwindelgeföh l	Hirnödem, Enzephalopathie <sup>4</sup> , extrapyramidale Störung <sup>5</sup> , periphere Neuropathie, Ataxie, Hypästhesie, Geschmacksstörun g	hepatische Enzephalopath ie, Guillain- Barré- Syndrom, Nystagmus	
Augenerkrank ungen	Sehverwlec hterung <sup>6</sup>	Netzhautblutung	Erkrankung des Nervus opticus <sup>7</sup> , Papillenödem <sup>8</sup> , Blickkrampf, Doppeltsehen, Skleritis, Blepharitis	Optikusatrophie, Kornealopazität	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis, Vertigo, Tinnitus		
Herzerkranku ngen		supraventrikulär e Arrhythmie, Tachykardie, Bradykardie	Kammerflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie, Elektrokardiogram m QT verlängert, supraventrikuläre Tachykardie	Torsade de pointes, atrioventrikulä rer Block komplett, Schenkelblock , Knotenrhythmu s	
Gefäßerkrank ungen		Hypotonie, Phlebitis	Thrombophlebitis, Lymphangitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	Atemnot <sup>9</sup>	akutes respiratorisches Distress- Syndrom, Lungenödem			
Erkrankungen des Gastrointestin altrakts	Diarrhö, Erbrechen, Abdominalsc hmerz, Übelkeit	Cheilitis, Dyspepsie, Obstipation, Gingivitis	Peritonitis, Pankreatitis, geschwollene Zunge, Duodenitis, Gastroenteritis, Glossitis		
Leber- und Gallenerkrank ungen	Leberfunktio nstest anomal	Gelbsucht, Gelbsucht cholestatisch, Hepatitis <sup>10</sup>	Leberversagen, Hepatomegalie, Cholezystitis, Cholelithiasis		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Ausschlag	Dermatitis exfoliativa, Alopezie, Ausschlag makulo-papulös, Pruritus, Erythem	Stevens-Johnson- Syndrom <sup>8</sup> , Phototoxizität, Purpura, Urtikaria, Dermatitis allergisch, Ausschlag papulös, Ausschlag makulös, Ekzem	toxische epidermale Nekrolyse <sup>8</sup> , Arzneimittel- exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS- Syndrom) <sup>8</sup> , Angioödem, Keratosis actinica*, Pseudoporphy- rie, Erythema multiforme, Psoriasis, Medikamenten- ausschlag	Lupus erythematosus integumentalis*, Ephelides*, Lentigo*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	Arthritis		Periostitis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen akut, Hämaturie	Nierentubulusnekrose, Proteinurie, Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Brustkorbschmerz, Gesichtsödem <sup>11</sup> , Asthenie, Schüttelfrost	Reaktion an der Infusionsstelle, grippeähnliche Erkrankung		
Untersuchungen		Kreatinin im Blut erhöht	Blutharnstoff erhöht, Cholesterin im Blut erhöht		

\* Nebenwirkung, die nach der Markteinführung identifiziert wurde

<sup>1</sup> Einschließlich febriler Neutropenie und Neutropenie.

<sup>2</sup> Einschließlich immuntrombozytopenischer Purpura.

<sup>3</sup> Einschließlich Nackenrigidität und Tetanie.

<sup>4</sup> Einschließlich hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und metabolischer Enzephalopathie.

<sup>5</sup> Einschließlich Akathisie und Parkinsonismus.

<sup>6</sup> Siehe Absatz „Sehverlechterungen“ in Abschnitt 4.8.

<sup>7</sup> Verlängerte Neuritis optica wurde nach der Markteinführung berichtet. Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>8</sup> Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>9</sup> Einschließlich Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.

<sup>10</sup> Einschließlich arzneimittelbedingtem Leberschaden, Hepatitis toxisch, hepatozellulärer Schädigung und Hepatotoxizität.

<sup>11</sup> Einschließlich Periorbitalödem, Lippenödem und Ödem des Mundes.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Sehverschlechterungen*

In klinischen Studien waren Sehverschlechterungen (einschließlich verschwommenen Sehens, Photophobie, Chloropsie, Chromatopsie, Farbenblindheit, Zyanopsie, Augenerkrankung, Farbsäumen, Nachtblindheit, Oszillopsie, Photopsie, szintillierenden Skotoms, verminderter Sehschärfe, visuellen Leuchtens, Gesichtsfelddefekt, Mouches volantes und Xanthopsie) unter Voriconazol sehr häufig. Diese Sehverschlechterungen 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 Sehverschlechterungen waren im Allgemeinen leicht, führten selten zu einem Therapieabbruch und waren nicht mit Langzeitfolgen verbunden. Die Sehverschlechterungen stehen möglicherweise mit erhöhten Plasmakonzentrationen bzw. höheren Dosen 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.

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 sehr häufig zu Hautreaktionen, wobei diese Patienten jedoch an schweren Grunderkrankungen litten und gleichzeitig zahlreiche Arzneimittel erhielten. Die Mehrzahl der Ausschläge war leicht bis mäßig. Die Patienten entwickelten schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS, gelegentlich), toxische epidermale Nekrolyse (TEN, selten), Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom, selten) sowie Erythema multiforme (selten), unter der Behandlung mit VFEND (siehe Abschnitt 4.4).

Sollte ein Patient einen Hautausschlag entwickeln, muss er engmaschig überwacht und VFEND muss abgesetzt werden, wenn es zu einer Zunahme der Hautschäden kommt. Besonders bei Langzeitbehandlung wurde von Lichtempfindlichkeit, einschließlich Reaktionen wie Ephelides, Lentigo und Keratosis actinica, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die VFEND über lange Zeiträume erhalten haben, gab es Berichte über Plattenepithelkarzinome der Haut (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen); der Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

### *Leberfunktionstests*

Eine Erhöhung der Transaminasewerte  $> 3 \times \text{ULN}$  (nicht notwendigerweise ein unerwünschtes Ereignis) wurde im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms bei 18,0 % (319/1.768) der erwachsenen und bei 25,8 % (73/283) der pädiatrischen Patienten, die zu therapeutischen oder prophylaktischen Zwecken mit Voriconazol behandelt wurden, 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 mit schwerer Lebertoxizität in Zusammenhang gebracht. Dazu gehören Fälle von Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen mit Todesfolge (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 in klinischen Studien bei 288 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren (169) und 12 bis < 18 Jahren (119) untersucht. 183 dieser pädiatrischen Patienten wurden prophylaktisch mit Voriconazol behandelt und 105 wurden therapeutisch behandelt. Die Sicherheit von Voriconazol wurde zudem bei 158 weiteren pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren in Compassionate-Use-Programmen untersucht. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Voriconazol bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen. Jedoch wurde in klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen ein Trend zu einer höheren Auftretenshäufigkeit von erhöhten Leberenzymwerten als unerwünschtes Ereignis berichtet (Transaminasen erhöht: 14,2 % bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 5,3 % 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. Bei einer Überdosis könnte eine Hämodialyse bei der Elimination von Voriconazol unterstützend wirken.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate  
ATC-Code: J02AC03

#### Wirkungsweise

Voriconazol ist ein Triazol-Antimykotikum. Sein primärer Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Cytochrom-P450-abhängigen 14 $\alpha$ -Sterol-Demethylierung der Pilze, einem essenziellen Schritt in der Ergosterol-Biosynthese. Die Anhäufung von 14 $\alpha$ -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 beschränkten Anzahl von Infektionen mit *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* und *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. einschließlich *S. apiospermum*, *S. prolificans* und *Fusarium* spp.

Weitere behandelte Pilzinfektionen (häufig mit partieller oder vollständiger Remission) umfassten Einzelfälle von Infektionen mit *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. einschl. *P. 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 Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) interpretiert werden.

#### EUCAST Breakpoints

Candida- und Aspergillus-Arten	MHK-Breakpoint (mg/l)	
	≤ S (empfindlich)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	IE	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	IE	IE
Spezies-unabhängige Breakpoints für <i>Candida</i> <sup>3</sup>	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
Spezies-unabhängige Breakpoints <sup>6</sup>	IE	IE

IE = insufficient evidence (keine ausreichenden Daten)

<sup>1</sup> Stämme mit MHK-Werten über dem S/I-Breakpoint (Susceptible/Intermediate) sind selten oder wurden bisher noch nicht beobachtet. Bei derartigen Isolaten müssen die Identifizierung und die Tests der antimykotischen Empfindlichkeit wiederholt werden und das Isolat bei einer Bestätigung der Ergebnisse an ein Referenzlabor geschickt werden. Bestätigte Isolate mit einer MHK oberhalb des aktuellen Resistenz-Breakpoints, sollten als resistent eingestuft werden, bis das klinische Ansprechen nachgewiesen wurde. Ein klinisches Ansprechen von 76 % wurde für die von den unten aufgeführten Spezies verursachten Infektionen erzielt, wenn die MHK niedriger war als die epidemiologischen Grenzwerte (ECOFFs) oder sie diesen entsprach. Wildtyp-Populationen von *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* werden deshalb als empfindlich eingestuft.

<sup>2</sup> Im Allgemeinen sind die ECOFFs (epidemiological cut-off values) für diese Spezies höher als bei *C. albicans*.

<sup>3</sup> Spezies-unabhängige Breakpoints wurden hauptsächlich auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von MHK-Verteilungen bestimmter *Candida*-Spezies. Sie sind nur für die Anwendung bei Organismen ohne spezifische Breakpoints bestimmt.

<sup>4</sup> Die ATU (Area of technical uncertainty) ist 2. Einstufung als R mit dem folgenden Hinweis: „In einigen klinischen Situationen (nicht invasive infektiöse Formen) kann Voriconazol angewendet werden, sofern eine ausreichende Exposition sichergestellt werden kann.“

<sup>5</sup> Im Allgemeinen liegen die ECOFFs für diese Spezies eine zweifache Verdünnungsstufe höher als bei *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Spezies-unabhängige Breakpoints wurden nicht 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 bis 85 Tage). Nach der intravenösen Voriconazol-Therapie betrug der Medianwert für die Dauer der oralen Voriconazol-Therapie 76 Tage (Bereich: 2 bis 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.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Voriconazol (n = 248)</b>	<b>Amphotericin B → Fluconazol (n = 122)</b>
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 3 Augeninfektionen, einer eine Sinus- und 3 eine disseminierte Infektion. 4 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 durchgeführt	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 am 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 = 125)	Itraconazol (n = 143)	Unterschiede zwischen den Prozentanteilen und das 95 %-Konfidenzintervall (KI)
Durchbruchs-IFI – Tag 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Erfolg am Tag 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %) ***

\* 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 Zygomycose. 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

53 pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren wurden in 2 prospektiven, offenen, nicht vergleichenden, multizentrischen klinischen Studien mit Voriconazol behandelt. In der ersten Studie wurden 31 Patienten mit einer möglichen, bestätigten oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose (IA) untersucht. Davon hatten 14 Patienten eine bestätigte oder wahrscheinliche IA und wurden in die MITT-Wirksamkeitsanalysen aufgenommen. Die zweite Studie untersuchte 22 Patienten mit invasiver *Candida*-Infektion, einschließlich Candidämie (ICC) und ösophagealer Candidose (EC), die entweder einer Ersttherapie oder einer Salvage-Therapie bedurften. 17 dieser Patienten wurden in die MITT-Wirksamkeitsanalysen aufgenommen. Bei Patienten mit IA betrug die allgemeine Ansprechrate nach 6 Wochen insgesamt 64,3 % (9/14), die allgemeine Ansprechrate betrug bei Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren 40 % (2/5) und bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren 77,8 % (7/9). Bei Patienten mit ICC betrug die allgemeine Ansprechrate am Ende der Behandlung 85,7 % (6/7) und bei Patienten mit EC betrug die allgemeine Ansprechrate 70 % (7/10) am Ende der Behandlung. Die allgemeine Ansprechrate (ICC und EC kombiniert) betrug bei Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren insgesamt 88,9 % (8/9) und bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren 62,5 % (5/8).

#### Klinische Studien zur Untersuchung des QTc-Intervalls

In einer placebokontrollierten, randomisierten Einzeldosis-Crossover-Studie der Auswirkungen auf das QT<sub>c</sub>-Intervall von Probanden wurden 3 orale Einzeldosen Voriconazol und Ketoconazol überprüft. Dabei betrug der placeboadjustierte, mittlere Maximalanstieg des QT<sub>c</sub> 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 QT<sub>c</sub> ≥ 60 msec gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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 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<sub>τ</sub> 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  $AUC_{\tau}$  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 verstoffwechsell. 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 ( $AUC_{\tau}$ ) erreicht werden als bei Homozygoten mit schneller Metabolisierung. Heterozygote mit schneller Metabolisierung weisen durchschnittlich 2-fach höhere Voriconazol-Spiegel als Homozygote mit schneller Metabolisierung auf.

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

### Elimination

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

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

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

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

#### *Geschlecht*

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

Eine Studie mit oraler Einmalgabe (200 mg), die Patienten mit normaler Nierenfunktion bis hin zu leichter (Kreatinin-Clearance 41 bis 60 ml/min) bis schwerer (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min)

Niereninsuffizienz einschloss, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Voriconazol durch eine Niereninsuffizienz nicht signifikant beeinflusst wird. Die Plasmaproteinbindung von Voriconazol war bei Patienten mit verschieden stark ausgeprägter Niereninsuffizienz ähnlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Nach oraler Einmalgabe (200 mg) war die  $AUC_{\tau}$  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  $AUC_{\tau}$  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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/ Aluminium-Blisterpackung in Packungen mit 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 oder 100 Filmtabletten

PVC/ Aluminium/ PVC/ PVDC Blisterpackung in Packungen mit 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 oder 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

### VFEND 50 mg Filmtabletten

EU/1/02/212/001-009

EU/1/02/212/028-036

### VFEND 200 mg Filmtabletten

EU/1/02/212/013-021

EU/1/02/212/037-045

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. März 2002

Datum der letzten Verlängerung: 21. Februar 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VFEND 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.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 Durchstechflasche enthält 221 mg Natrium.

1 Durchstechflasche enthält 3.200 mg Cyclodextrin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Weißes Lyophilisat.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

VFEND 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.

VFEND 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 VFEND beträgt 3 mg/kg Körpergewicht pro Stunde für die Dauer von 1 bis 3 Stunden

VFEND ist auch als 50-mg- und 200-mg-Filmtabletten und 40-mg/ml-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich.

### Behandlung

#### *Erwachsene*

Die Behandlung muss intravenös oder oral mit der unten angegebenen Anfangsdosis von VFEND 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*
<b>Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden)</b>	6 mg/kg KG alle 12 Stunden	400 mg alle 12 Stunden	200 mg alle 12 Stunden
<b>Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)</b>	4 mg/kg KG zweimal täglich	200 mg zweimal täglich	100 mg zweimal täglich

\* Dies gilt auch für Patienten im Alter von 15 Jahren und darüber.

#### 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 einem Körpergewicht unter 40 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 bei Patienten unter 40 kg Körpergewicht) verringert werden.

Anwendung zur Prophylaxe: siehe unten.

#### *Kinder (2 bis < 12 Jahre) und junge Jugendliche mit niedrigem Körpergewicht (12 bis 14 Jahre und < 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
<b>Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden)</b>	9 mg/kg KG alle 12 Stunden	nicht empfohlen

<b>Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)</b>	8 mg/kg KG zweimal täglich	9 mg/kg KG zweimal täglich (Maximaldosis: 350 mg zweimal täglich)
---	----------------------------	---

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  $\geq 50$  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 < 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 einer 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).

#### Eingeschränkte 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 Patienten die intravenöse Gabe von Voriconazol begründet. Die Serumkreatininwerte sollten bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden und im Falle eines Anstiegs sollte der Wechsel zur oralen Voriconazol-Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Voriconazol wird mit einer Clearance von 121 ml/min hämodialysiert. In einer 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.

#### Eingeschränkte 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 VFEND 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 VFEND 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

VFEND 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, Chinidin oder Ivabradin, da erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu QT<sub>c</sub>-Verlängerung und selten zu Torsade de pointes führen können (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut, 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 von Voriconazol mit Naloxegol, einem CYP3A4-Substrat, da erhöhte Plasmakonzentrationen von Naloxegol Opioid-Entzugssymptome auslösen können (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Tolvaptan, da starke CYP3A4-Inhibitoren wie Voriconazol die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Lurasidon, da eine signifikante Erhöhung der Lurasidon-Exposition potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Venetoclax zu Beginn und während der Titrationsphase der Venetoclax-Dosis, da Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Venetoclax signifikant erhöht und das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Überempfindlichkeit

VFEND darf bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Azole nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch 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 QT<sub>c</sub>-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<sub>c</sub>-Verlängerung
- Kardiomyopathie, speziell bei bestehender Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie



- bestehenden symptomatischen Arrhythmien
- Komedikation, die bekanntermaßen das QT<sub>c</sub>-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 QT<sub>c</sub>-Intervall untersucht. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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 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 VFEND behandelt werden, müssen sorgfältig auf Lebertoxizität überwacht werden. Dazu sollten Laboruntersuchungen der Leberfunktionswerte (insbesondere AST und ALT) zu Beginn der VFEND-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 VFEND 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.

#### Schwere Nebenwirkungen der Haut

- Phototoxizität  
Unter VFEND kam es darüber hinaus zu Phototoxizität, einschließlich Reaktionen wie Ephelides, Lentigo und Keratosis actinica, und Pseudoporphyrie. Es wird empfohlen, dass alle Patienten, einschließlich Kinder, während einer Behandlung mit VFEND Sonnenlichtexposition vermeiden und Schutzmaßnahmen wie entsprechende Bekleidung und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) anwenden.
- Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC)  
Plattenepithelkarzinome der Haut (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen) 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 VFEND sowie die Anwendung alternativer antifungaler Wirkstoffe sollten erwogen werden. Wird die Therapie mit VFEND trotz vorliegender phototoxisch bedingter Läsionen fortgesetzt, sollte systematisch und regelmäßig eine dermatologische Bewertung durchgeführt werden, um prä maligne Läsionen frühzeitig erkennen und Maßnahmen ergreifen zu können. Falls prä maligne Hautläsionen oder Plattenepithelkarzinome festgestellt werden,

sollte VFEND abgesetzt werden (siehe unten in diesem Abschnitt unter „Langzeittherapie“).

- Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Unter Anwendung von Voriconazol wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Falls ein Patient einen Hautausschlag entwickelt, muss er engmaschig überwacht und VFEND muss abgesetzt werden, wenn die Schädigung fortschreitet.

#### Nebenwirkungen der Nebennieren

Reversible Fälle von Nebenniereninsuffizienz wurden bei Patienten berichtet, die Azole, einschließlich Voriconazol, erhielten. Bei Patienten, die Azole mit oder ohne begleitenden Kortikosteroiden erhielten, wurde über Nebenniereninsuffizienz berichtet. Bei Patienten, die Azole ohne Kortikosteroide erhalten, ist die Nebenniereninsuffizienz auf die direkte Hemmung der Steroidgenese durch Azole zurückzuführen. Bei Patienten, die Kortikosteroide einnehmen, kann die durch Voriconazol verursachte Hemmung ihres CYP3A4-Stoffwechsels zu einem Kortikosteroidüberschuss und einer Nebennierensuppression führen (siehe Abschnitt 4.5). Ein Cushing-Syndrom mit und ohne nachfolgende Nebenniereninsuffizienz wurde auch bei Patienten berichtet, die Voriconazol gleichzeitig mit Kortikosteroiden erhielten.

Patienten unter Langzeittherapie mit Voriconazol und Kortikosteroiden (einschließlich inhalativer Kortikosteroide, z. B. Budesonid und intranasale Kortikosteroide) sollten sowohl während der Behandlung als auch nach dem Absetzen von Voriconazol sorgfältig auf Funktionsstörungen der Nebennierenrinde überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen und Symptome eines Cushing-Syndroms oder einer Nebenniereninsuffizienz entwickeln.

#### 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 VFEND-Exposition erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Plattenepithelkarzinome der Haut (SSC) (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen) wurden im Zusammenhang mit einer Langzeittherapie mit VFEND berichtet.

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 VFEND nach multidisziplinärer Konsultation erwogen werden.

#### Nebenwirkungen am Auge

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

#### Nebenwirkungen an den Nieren

Bei schwerkranken Patienten wurde unter VFEND-Therapie akutes Nierenversagen beobachtet. Patienten, die Voriconazol erhalten, erhalten häufig gleichzeitig nephrotoxische 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 VFEND engmaschig überwacht werden. Hierbei kann eine Kontrolle der Serumamylase oder -lipase in Erwägung gezogen werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit bei Kindern unter 2 Jahren wurden bisher nicht untersucht (siehe auch Abschnitte 4.8 und 5.1). Voriconazol kann bei Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden. Bei Kindern und Jugendlichen wurden häufiger erhöhte Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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.

- Schwere Nebenwirkungen der Haut (einschließlich SSC)

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).

#### Glasdegib (CYP3A4-Substrat)

Es ist davon auszugehen, dass die gleichzeitige Gabe von Voriconazol die Plasmakonzentrationen von Glasdegib und das Risiko einer Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine engmaschige EKG-Überwachung empfohlen.

#### Tyrosinkinasehemmer (CYP3A4-Substrat)

Es ist davon auszugehen, dass die gleichzeitige Gabe von Voriconazol mit Tyrosinkinasehemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, die Plasmakonzentration der Tyrosinkinasehemmer und das Risiko für Nebenwirkungen erhöht. Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion des Tyrosinkinasehemmers und eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 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 QT<sub>c</sub>-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 AUC<sub>0-∞</sub> von Fentanyl führte, kann eine häufige Kontrolle bezüglich Opiat-assoziiierter 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-assoziiierter 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 C<sub>max</sub> und AUC<sub>τ</sub> 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-assoziiierter Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

##### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 221 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 11 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

##### Cyclodextrine

Das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Cyclodextrine (3.200 mg Cyclodextrine pro Durchstechflasche, entsprechend 160 mg/ml nach Rekonstitution in 20 ml, siehe Abschnitte 2 und 6.1), welche die Eigenschaften des Wirkstoffs und anderer Arzneimittel beeinflussen können (z. B. Toxizität). Sicherheitsaspekte der Cyclodextrine wurden während der Entwicklung und der Sicherheitsbeurteilung des Arzneimittels geprüft.

Cyclodextrine werden renal ausgeschieden, daher kann es zu einer Akkumulation von Cyclodextrinen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kommen.

#### 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 könnten die Plasmakonzentrationen von Voriconazol jeweils erhöhen bzw. erniedrigen und Voriconazol kann möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Substanzen erhöhen, die durch diese CYP450-Isoenzyme metabolisiert werden. Dies gilt insbesondere für Substanzen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, da Voriconazol ein starker CYP3A4-Inhibitor ist, wobei der Anstieg der AUC substratabhängig ist (siehe untenstehende Tabelle).

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 QT<sub>c</sub>-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 und Ivabradin), 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<sub>τ</sub>, AUC<sub>t</sub> und AUC<sub>0-∞</sub> 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.

<b>Arzneimittel</b> <i>[Interaktionsmechanismus]</i>	<b>Interaktion</b> <b>Geometrisches Mittel der</b> <b>Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur</b> <b>Komedikation</b>
Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Terfenadin und Ivabradin <i>[CYP3A4-Substrate]</i>	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration dieser Arzneimittel zu einer QT <sub>c</sub> -Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von Torsade de pointes führen.	<b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)
Carbamazepin und lang wirksame Barbiturate (z. B. Phenobarbital, Mephobarbital) <i>[starke CYP450-Induktoren]</i>	Obwohl nicht untersucht, führen Carbamazepin und lang wirksame Barbiturate wahrscheinlich zu einer signifikanten Verringerung der Plasmakonzentration von Voriconazol.	<b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Efavirenz (ein nicht nukleosider Reverse-Transkriptase-Hemmer) [CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat]</p> <p>Efavirenz 400 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 200 mg zweimal täglich*</p> <p>Efavirenz 300 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich*</p>	<p>Efavirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38 % Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 44 % Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 61 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 77 %</p> <p>Im Vergleich zu Efavirenz 600 mg einmal täglich, Efavirenz <math>C_{max}</math> ↔ Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 17 %</p> <p>Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 23 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 7 %</p>	<p>Die Verwendung von Standarddosen von Voriconazol zusammen mit Efavirenz-Dosen von 400 mg einmal täglich oder höher ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>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 täglich reduziert wird. Bei Beendigung der Voriconazol-Behandlung sollte die ursprüngliche Dosis von Efavirenz wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloide (z. B. Ergotamin und Dihydroergotamin) [CYP3A4-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Ergotalkaloiden erhöhen und zu Ergotismus führen.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Lurasidon [CYP3A4-Substrat]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Lurasidon.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Naloxegol [CYP3A4-Substrat]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Naloxegol.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Rifabutin [starker CYP450-Induktor]</p> <p>300 mg einmal täglich</p> <p>300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 350 mg zweimal täglich)*</p> <p>300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich)*</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 69 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78 %</p> <p>Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 4 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 195 % Rifabutin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 104 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87 %</p>	<p>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 auf 350 mg oral zweimal täglich (von 100 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.</p>
<p>Rifampicin (600 mg einmal täglich) [starker CYP450-Induktor]</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 93 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 96 %</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Ritonavir (Protease-Inhibitor) [starker CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat]</p> <p>hoch dosiert (400 mg zweimal täglich)</p> <p>niedrig dosiert (100 mg zweimal täglich)*</p>	<p>Ritonavir <math>C_{max}</math> und <math>AUC_{\tau}</math> ↔ Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 66 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 25 % Ritonavir <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13 % Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 24 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39 %</p>	<p>Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und hoch dosiertem Ritonavir (400 mg zweimal täglich oder mehr) ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>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.</p>
<p>Johanniskraut [CYP450-Induktor; P-gp-Induktor]</p> <p>300 mg dreimal täglich (zusammen mit 400 mg Voriconazol als Einmaldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Voriconazol <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59 %</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Tolvaptan [CYP3A-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Tolvaptan.	<b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)
Venetoclax [CYP3A-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Venetoclax.	Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol zu Beginn und während der Dosisitinationsphase von Venetoclax ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Venetoclax-Dosis ist gemäß den Anweisungen in der Fachinformation von Venetoclax während der Phase mit gleichbleibender täglicher Dosis zu reduzieren. Es wird eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Toxizität empfohlen.
Fluconazol (200 mg einmal täglich) [CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 57 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79 % Fluconazol $C_{max}$ nicht bestimmt Fluconazol $AUC_{\tau}$ 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 $AUC_{\tau}$ ↓ 69 %  Phenytoin $C_{max}$ ↑ 67 % Phenytoin $AUC_{\tau}$ ↑ 81 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich: Voriconazol $C_{max}$ ↑ 34 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 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).



<b>Arzneimittel</b> <i>[Interaktionsmechanismus]</i>	<b>Interaktion</b> <b>Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
Letemovir <i>[CYP2C9- und CYP2C19-Induktor]</i>	Voriconazol $C_{max}$ ↓ 39 % Voriconazol AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44 % Voriconazol $C_{12}$ ↓ 51 %	Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Letemovir nicht vermieden werden kann, ist der Patient hinsichtlich eines Verlusts der Wirksamkeit von Voriconazol zu überwachen.
Glasdegib <i>[CYP3A4-Substrat]</i>	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Glasdegib und des Risikos einer Verlängerung des QT <sub>c</sub> -Intervalls.	Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine engmaschige EKG-Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Tyrosinkinasehemmer (z. B. Axitinib, Bosutinib, Cabozantinib, Ceritinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dasatinib, Nilotinib, Sunitinib, Ibrutinib, Ribociclib) <i>[CYP3A4-Substrate]</i>	Obwohl nicht untersucht, könnte Voriconazol die Plasmakonzentration von Tyrosinkinasehemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen.	Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine Dosisreduktion des Tyrosinkinasehemmers empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Antikoagulanzen  Warfarin (30 mg als Einzeldosis zusammen mit 300 mg Voriconazol zweimal täglich) <i>[CYP2C9-Substrat]</i>  Andere orale Coumarinpräparate (z. B. Phenprocoumon, Acenocoumarol) <i>[CYP2C9- und CYP3A4-Substrate]</i>	Die Prothrombinzeit war maximal um das 2-Fache verlängert.  Obwohl nicht weiter untersucht, könnte 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 Antikoagulanzen sollte entsprechend angepasst werden.
Ivacaftor <i>[CYP3A4-Substrat]</i>	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Ivacaftor, mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko.	Eine Dosisreduktion von Ivacaftor wird empfohlen.

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Benzodiazepine [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Midazolam (0,05 mg/kg i.v. als Einzeldosis)</p> <p>Midazolam (7,5 mg peroral als Einzeldosis)</p> <p>Andere Benzodiazepine (z. B. Triazolam, Alprazolam)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Midazolam AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 3,7-fach</p> <p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Midazolam C<sub>max</sub> ↑ 3,8-fach Midazolam AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 10,3-fach</p> <p>Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration anderer Benzodiazepine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen und zu einem verlängerten sedativen Effekt führen.</p>	<p>Es sollte eine Dosisreduktion der Benzodiazepine erwogen werden.</p>

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Immunsuppressiva [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Sirolimus (2 mg als Einzeldosis)</p> <p>Everolimus [auch ein P-gp-Substrat]</p> <p>Ciclosporin (bei stabilen Patienten mit Nierentransplantation unter Dauertherapie mit Ciclosporin)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg als Einzeldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-fach Sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-fach</p> <p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Everolimus.</p> <p>Ciclosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13 % Ciclosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70 %</p> <p>Tacrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117 % Tacrolimus <math>AUC_t</math> ↑ 221 %</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Sirolimus ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Everolimus wird nicht empfohlen, da erwartet wird, dass Voriconazol die Everolimus-Konzentration signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>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 mit Nephrotoxizität in Verbindung gebracht. <u>Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Ciclosporin-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden.</u></p> <p>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. <u>Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Tacrolimus-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden.</u></p>
<p>Lang wirksame Opiate [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Oxycodon (10 mg als Einmaldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Oxycodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-fach Oxycodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-fach</p>	<p>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 Opiat-assoziierte Nebenwirkungen notwendig werden.</p>

<b>Arzneimittel</b> [ <i>Interaktionsmechanismus</i> ]	<b>Interaktion</b> <b>Geometrisches Mittel der</b> <b>Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur</b> <b>Komedikation</b>
Methadon (32 bis 100 mg einmal täglich) [ <i>CYP3A4-Substrat</i> ]	R-Methadon (aktiv) $C_{\max}$ ↑ 31 % R-Methadon (aktiv) $AUC_t$ ↑ 47 % S-Methadon $C_{\max}$ ↑ 65 % S-Methadon $AUC_t$ ↑ 103 %	Es wird eine häufige Kontrolle bezüglich Nebenwirkungen und Toxizität von Methadon (einschließlich $QT_c$ -Verlängerung) empfohlen. Eine Dosisreduktion von Methadon kann notwendig werden.
Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAR) [ <i>CYP2C9-Substrate</i> ]  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)* [ <i>CYP2C19-Hemmer; CYP2C19- und CYP3A4-Substrat</i> ]	Omeprazol $C_{\max}$ ↑ 116 % Omeprazol $AUC_t$ ↑ 280 % Voriconazol $C_{\max}$ ↑ 15 % Voriconazol $AUC_t$ ↑ 41 %  Andere Protonenpumpenhemmer, die <i>CYP2C19</i> -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* [ <i>CYP3A4-Substrate, CYP2C19-Hemmer</i> ] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol $C_{\max}$ ↑ 36 % Ethinylestradiol $AUC_t$ ↑ 61 % Norethisteron $C_{\max}$ ↑ 15 % Norethisteron $AUC_t$ ↑ 53 % Voriconazol $C_{\max}$ ↑ 14 % Voriconazol $AUC_t$ ↑ 46 %	Es wird empfohlen, zusätzlich zur Kontrolle möglicher Nebenwirkungen von Voriconazol auf Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva zu achten.

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Kurz wirksame Opiate [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg als Einmaldosis, zusammen mit Naloxon)</p> <p>Fentanyl (5 µg/kg als Einmaldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Alfentanil AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 6-fach</p> <p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Fentanyl AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 1,34-fach</p>	<p>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-assoziiierter Nebenwirkungen empfohlen.</p>
<p>Statine (z. B. Lovastatin) [CYP3A4-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen und zu einer Rhabdomyolyse führen.</p>	<p>Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nicht vermieden werden kann, sollte eine Dosisreduktion des Statins erwogen werden.</p>
<p>Sulfonylharnstoffpräparate (z. B. Tolbutamid, Glipizid, Glyburid) [CYP2C9-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht weiter untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Sulfonylharnstoffen erhöhen und zu einer Hypoglykämie führen.</p>	<p>Es wird eine sorgfältige Kontrolle der Glucosewerte im Blut empfohlen. Eine Dosisreduktion der Sulfonylharnstoffe sollte erwogen werden.</p>
<p>Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) [CYP3A4-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht weiter untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Vinca-Alkaloiden erhöhen und zu Neurotoxizität führen.</p>	<p>Eine Dosisreduktion der Vinca-Alkaloide sollte erwogen werden.</p>
<p>Andere HIV-Protease-Hemmer (z. B. Saquinavir, Amprenavir und Nelfinavir)* [CYP3A4-Substrate und -Hemmer]</p>	<p>Nicht klinisch untersucht. <i>In-vitro</i>-Studien zeigen, dass Voriconazol den Metabolismus von HIV-Protease-Hemmern hemmen kann und HIV-Protease-Hemmer genauso den Metabolismus von Voriconazol hemmen können.</p>	<p>Es kann eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/ oder Wirkungsverlust sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.</p>
<p>Andere nicht nukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) (z. B. Delavirdin, Nevirapin)* [CYP3A4-Substrate, -Hemmer oder CYP450-Induktoren]</p>	<p>Nicht klinisch untersucht. <i>In-vitro</i>-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.</p>	<p>Es kann eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/ oder Wirkungsverlust sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.</p>

<b>Arzneimittel</b> <i>[Interaktionsmechanismus]</i>	<b>Interaktion</b> <b>Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
Tretinoin <i>[CYP3A4-Substrat]</i>	Obwohl nicht untersucht, könnte Voriconazol die Plasmakonzentration von Tretinoin und das Risiko für Nebenwirkungen (Pseudotumor cerebri, Hyperkalzämie) erhöhen.	Eine Dosisanpassung von Tretinoin wird während der Behandlung mit Voriconazol und nach dessen Absetzen empfohlen.
Cimetidin (400 mg zweimal täglich) <i>[unspezifischer CYP450-Hemmer und erhöht den pH-Wert im Magen]</i>	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 18 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23 %	keine Dosisanpassung
Digoxin (0,25 mg einmal täglich) <i>[P-gp-Substrat]</i>	Digoxin $C_{max}$ ↔ Digoxin $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung
Indinavir (800 mg dreimal täglich) <i>[CYP3A4-Hemmer und -Substrat]</i>	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↔ Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung
<b>Makrolid-Antibiotika</b>  Erythromycin (1 g zweimal täglich) <i>[CYP3A4-Hemmer]</i>  Azithromycin (500 mg einmal täglich)	Voriconazol $C_{max}$ und $AUC_{\tau}$ ↔  Voriconazol $C_{max}$ und $AUC_{\tau}$ ↔  Der Einfluss von Voriconazol auf Erythromycin oder Azithromycin ist unbekannt.	keine Dosisanpassung
Mycophenolsäure (1 g als Einmaldosis) <i>[UDP-Glucuronyltransferase-Substrat]</i>	Mycophenolsäure $C_{max}$ ↔ Mycophenolsäure $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung
<b>Kortikosteroide</b>  Prednisolon (60 mg als Einzeldosis) <i>[CYP3A4-Substrat]</i>	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	keine Dosisanpassung  Patienten unter Langzeittherapie mit Voriconazol und Kortikosteroiden (einschließlich inhalativer Kortikosteroide, z. B. Budesonid, und intranasaler Kortikosteroide) sollten sowohl während der Behandlung als auch nach dem Absetzen von Voriconazol sorgfältig auf Funktionsstörungen der Nebennierenrinde überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ranitidin (150 mg zweimal täglich) <i>[erhöht den pH-Wert im Magen]</i>	Voriconazol $C_{max}$ und $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es sind keine hinreichenden Daten über die Verwendung von VFEND bei Schwangeren verfügbar.

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.

### 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**

VFEND 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 bei Erwachsenen wurde anhand zusammengefasster Daten einer Sicherheitsdatenbank mit über 2.000 untersuchten Personen (davon 1.603 erwachsene Patienten in Therapiestudien) und zusätzlich 270 Erwachsenen 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Sehverschlechterung, 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 und ihre Häufigkeitskategorien bei 1.873 Erwachsenen aus zusammengefassten Therapie- (1.603) und Prophylaxestudien (270) nach Organsystemen aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  und  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  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:

Systemorgan- klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$	Selten $\geq 1/10.000,$ $< 1/1.000$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis	pseudomembranöse Kolitis		
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					Plattenepithelkarz inom (einschließlich SCC der Haut <i>in situ</i> oder Morbus Bowen)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem s		Agranulozytose <sup>1</sup> , Panzytopenie, Thrombozytopenie <sup>2</sup> , Leukopenie, Anämie	Knochenmarksvers agen, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	
Erkrankungen des Immunsystem s			Überempfindlichke it	anaphylaktoid e Reaktion	
Endokrine Erkrankungen			Nebenniereninsuffi zienz, Hypothyreose	Hyperthyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstö rungen	periphere Ödeme	Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Halluzination, Angst, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Verwirrheitszus tand			
Erkrankungen des Nervensystem s	Kopfschmerz	Konvulsion, Synkope, Tremor, erhöhter Muskeltonus <sup>3</sup> , Parästhesie, Somnolenz,	Hirnödem, Enzephalopathie <sup>4</sup> , extrapyramidale Störung <sup>5</sup> , periphere Neuropathie, Ataxie, Hypästhesie,	hepatische Enzephalopath ie, Guillain- Barré- Syndrom, Nystagmus	



Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		Schwindelgefühl	Geschmacksstörung		
Augenerkrankungen	Sehver schlechterung <sup>6</sup>	Netzhautblutung	Erkrankung des Nervus opticus <sup>7</sup> , Papillenödem <sup>8</sup> , Blickkrampf, Doppeltsehen, Skleritis, Blepharitis	Optikusatrophie, Kornealopazität	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis, Vertigo, Tinnitus		
Herzkrankungen		supraventrikuläre Arrhythmie, Tachykardie, Bradykardie	Kammerflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie, Elektrokardiogramm QT verlängert, supraventrikuläre Tachykardie	Torsade de pointes, atrioventrikulärer Block komplett, Schenkelblock, Knotenrhythmus	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Phlebitis	Thrombophlebitis, Lymphangitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemnot <sup>9</sup>	akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Lungenödem			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Abdominalschmerz, Übelkeit	Cheilitis, Dyspepsie, Obstipation, Gingivitis	Peritonitis, Pankreatitis, geschwollene Zunge, Duodenitis, Gastroenteritis, Glossitis		
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstest anomal	Gelbsucht, Gelbsucht cholestatisch, Hepatitis <sup>10</sup>	Leberversagen, Hepatomegalie, Cholezystitis, Cholelithiasis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Dermatitis exfoliativa, Alopezie, Ausschlag makulo-papulös, Pruritus, Erythem	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>8</sup> , Phototoxizität, Purpura, Urtikaria, Dermatitis allergisch, Ausschlag papulös, Ausschlag makulös, Ekzem	toxische epidermale Nekrolyse <sup>8</sup> , Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) <sup>8</sup> ,	Lupus erythematoses integumentalis*, Ephelides*, Lentigo*

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
				Angioödem, Keratosi- s actinica*, Pseudoporphy- rie, Erythema multiforme, Psoriasis, Medikamenten ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen	Arthritis		Periostitis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen akut, Hämaturie	Nierentubulusnekrose, Proteinurie, Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Brustkorbschmerz, Gesichtsödem <sup>11</sup> , Asthenie, Schüttelfrost	Reaktion an der Infusionsstelle, grippeähnliche Erkrankung		
Untersuchungen		Kreatinin im Blut erhöht	Blutharnstoff erhöht, Cholesterin im Blut erhöht		

\* Nebenwirkung, die nach der Markteinführung identifiziert wurde

<sup>1</sup> Einschließlich febriler Neutropenie und Neutropenie.

<sup>2</sup> Einschließlich immuntrombozytopenischer Purpura.

<sup>3</sup> Einschließlich Nackenrigidität und Tetanie.

<sup>4</sup> Einschließlich hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und metabolischer Enzephalopathie.

<sup>5</sup> Einschließlich Akathisie und Parkinsonismus.

<sup>6</sup> Siehe Absatz „Sehverschlechterungen“ in Abschnitt 4.8.

<sup>7</sup> Verlängerte Neuritis optica wurde nach der Markteinführung berichtet. Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>8</sup> Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>9</sup> Einschließlich Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.

<sup>10</sup> Einschließlich arzneimittelbedingten Leberschadens, Hepatitis toxisch, hepatozellulärer Schädigung und Hepatotoxizität.

<sup>11</sup> Einschließlich Periorbitalödem, Lippenödem und Ödem des Mundes.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Sehverschlechterungen*

In klinischen Studien waren Sehverschlechterungen (einschließlich verschwommenen Sehens, Photophobie, Chloropsie, Chromatopsie, Farbenblindheit, Zyanopsie, Augenerkrankung, Farbsäumen, Nachtblindheit, Oszilopsie, Photopsie, szintillierenden Skotoms, verminderter Sehschärfe, visuellen Leuchtens, Gesichtsfelddefekt, Mouches volantes und Xanthopsie) unter Voriconazol sehr häufig. Diese Sehverschlechterungen 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 Sehverschlechterungen waren im Allgemeinen leicht, führten selten zu einem Therapieabbruch und waren nicht mit Langzeitfolgen verbunden. Die Sehverschlechterungen stehen möglicherweise mit erhöhten Plasmakonzentrationen bzw. höheren Dosen 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 Elektretinogramm (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 sehr häufig zu Hautreaktionen, wobei diese Patienten jedoch an schweren Grunderkrankungen litten und gleichzeitig zahlreiche Arzneimittel erhielten. Die Mehrzahl der Ausschläge war leicht bis mäßig. Die Patienten entwickelten schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS, gelegentlich), toxische epidermale Nekrolyse (TEN, selten), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom, selten) sowie Erythema multiforme (selten), unter der Behandlung mit VFEND (siehe Abschnitt 4.4).

Sollte ein Patient einen Hautausschlag entwickeln, muss er engmaschig überwacht und VFEND muss abgesetzt werden, wenn es zu einer Zunahme der Hautschäden kommt. Besonders bei Langzeitbehandlung wurde von Lichtempfindlichkeit, einschließlich Reaktionen wie Ephelides, Lentigo und Keratosis actinica, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die VFEND über lange Zeiträume erhalten haben, gab es Berichte über Plattenepithelkarzinome der Haut (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen); der Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Leberfunktionstests*

Eine Erhöhung der Transaminasewerte  $> 3 \times \text{ULN}$  (nicht notwendigerweise ein unerwünschtes Ereignis) wurde im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms bei 18,0 % (319/1.768) der erwachsenen und bei 25,8 % (73/283) der pädiatrischen Patienten, die zu therapeutischen oder prophylaktischen Zwecken mit Voriconazol behandelt wurden, 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 mit schwerer Lebertoxizität in Zusammenhang gebracht. Dazu gehören Fälle von Gelbsucht, 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 in klinischen Studien bei 288 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren (169) und 12 bis < 18 Jahren (119) untersucht. 183 dieser pädiatrischen Patienten wurden prophylaktisch mit Voriconazol behandelt und 105 wurden therapeutisch behandelt. Die Sicherheit von Voriconazol wurde zudem bei 158 weiteren pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren in Compassionate-Use-Programmen untersucht. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Voriconazol bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen. Jedoch wurde in klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen ein Trend zu einer höheren Auftretenshäufigkeit von erhöhten Leberenzymwerten als unerwünschtes Ereignis berichtet (Transaminasen erhöht: 14,2 % bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 5,3 % 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

### Wirkungsweise

Voriconazol ist ein Triazol-Antimykotikum. Sein primärer Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Cytochrom-P450-abhängigen 14 $\alpha$ -Sterol-Demethylierung der Pilze, einem essenziellen Schritt in der Ergosterol-Biosynthese. Die Anhäufung von 14 $\alpha$ -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 beschränkten Anzahl von Infektionen mit *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* und *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. einschließlich *S. apiospermum*, *S. prolificans* und *Fusarium* spp.

Weitere behandelte Pilzinfektionen (häufig mit partieller oder vollständiger Remission) umfassten Einzelfälle von Infektionen mit *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. einschl. *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Trichosporon* spp. einschließlich Infektionen durch *T. beigeli*.

*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 Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) interpretiert werden.

### EUCAST Breakpoints

Candida- und Aspergillus-Arten	MHK-Breakpoint (mg/l)	
	≤ S (empfindlich)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	IE	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	IE	IE
Spezies-unabhängige Breakpoints für <i>Candida</i> <sup>3</sup>	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
Spezies-unabhängige Breakpoints <sup>6</sup>	IE	IE

IE = insufficient evidence (keine ausreichenden Daten)

<sup>1</sup> Stämme mit MHK-Werten über dem S/I-Breakpoint (Susceptible/Intermediate) sind selten oder wurden bisher noch nicht beobachtet. Bei derartigen Isolaten müssen die Identifizierung und die Tests der antimykotischen Empfindlichkeit wiederholt werden und das Isolat bei einer Bestätigung der Ergebnisse an ein Referenzlabor geschickt werden. Bestätigte Isolate mit einer MHK oberhalb des aktuellen Resistenz-Breakpoints, sollten als resistent eingestuft werden, bis das klinische Ansprechen nachgewiesen wurde. Ein klinisches Ansprechen von 76 % wurde für die von den unten aufgeführten Spezies verursachenden Infektionen erzielt, wenn die MHK niedriger war als die epidemiologischen Grenzwerte (ECOFFs) oder sie diesen entsprach. Wildtyp-Populationen von *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* werden deshalb als empfindlich eingestuft.

<sup>2</sup> Im Allgemeinen sind die ECOFFs (epidemiological cut-off values) für diese Spezies höher als bei *C. albicans*.

<sup>3</sup> Spezies-unabhängige Breakpoints wurden hauptsächlich auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von MHK-Verteilungen bestimmter *Candida*-Spezies. Sie sind nur für die Anwendung bei Organismen ohne spezifische Breakpoints bestimmt.

<sup>4</sup> Die ATU (Area of technical uncertainty) ist 2. Einstufung als R mit dem folgenden Hinweis: „In einigen klinischen Situationen (nicht invasive infektiöse Formen) kann Voriconazol angewendet werden, sofern eine ausreichende Exposition sichergestellt werden kann.“

<sup>5</sup> Im Allgemeinen liegen die ECOFFs für diese Spezies eine zweifache Verdünnungsstufe höher als bei *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Spezies-unabhängige Breakpoints wurden nicht 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 bis 85 Tage). Nach der intravenösen Voriconazol-Therapie betrug der Medianwert für die Dauer der oralen Voriconazol-Therapie 76 Tage (Bereich: 2 bis 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.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Voriconazol (n = 248)</b>	<b>Amphotericin B → Fluconazol (n = 122)</b>
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 3 Augeninfektionen, einer eine Sinus- und 3 eine disseminierte Infektion. 4 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 durchgeführt	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 am 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 = 125)	Itraconazol (n = 143)	Unterschiede zwischen den Prozentanteilen und das 95 %-Konfidenzintervall (KI)
Durchbruchs-IFI – Tag 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %)**
Erfolg am Tag 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

\* 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 Zygomycose. 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

53 pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren wurden in 2 prospektiven, offenen, nicht vergleichenden, multizentrischen klinischen Studien mit Voriconazol behandelt. In der ersten Studie wurden 31 Patienten mit einer möglichen, bestätigten oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose (IA) untersucht. Davon hatten 14 Patienten eine bestätigte oder wahrscheinliche IA und wurden in die MITT-Wirksamkeitsanalysen aufgenommen. Die zweite Studie untersuchte 22 Patienten mit invasiver *Candida*-Infektion, einschließlich Candidämie (ICC) und ösophagealer Candidose (EC), die entweder einer Ersttherapie oder einer Salvage-Therapie bedurften. 17 dieser Patienten wurden in die MITT-

Wirksamkeitsanalysen aufgenommen. Bei Patienten mit IA betrug die allgemeine Ansprechrate nach 6 Wochen insgesamt 64,3 % (9/14), die allgemeine Ansprechrate betrug bei Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren 40 % (2/5) und bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren 77,8 % (7/9). Bei Patienten mit ICC betrug die allgemeine Ansprechrate am Ende der Behandlung 85,7 % (6/7) und bei Patienten mit EC betrug die allgemeine Ansprechrate 70 % (7/10) am Ende der Behandlung. Die allgemeine Ansprechrate (ICC und EC kombiniert) betrug bei Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren insgesamt 88,9 % (8/9) und bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren 62,5 % (5/8).

#### Klinische Studien zur Untersuchung des QT<sub>c</sub>-Intervalls

In einer placebokontrollierten, randomisierten Einzeldosis-Crossover-Studie der Auswirkungen auf das QT<sub>c</sub>-Intervall von Probanden wurden 3 orale Einzeldosen Voriconazol und Ketoconazol überprüft. Dabei betrug der placeboadjustierte, mittlere Maximalanstieg des QT<sub>c</sub> 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 QT<sub>c</sub> ≥ 60 msec gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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 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<sub>τ</sub> 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> und AUC<sub>τ</sub> 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 verstoffwechsell. 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 ( $AUC_{\tau}$ ) erreicht werden als bei Homozygoten mit schneller Metabolisierung. Heterozygote mit schneller Metabolisierung weisen durchschnittlich 2-fach höhere Voriconazol-Spiegel als Homozygote mit schneller Metabolisierung auf.

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

#### Elimination

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

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

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

#### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

##### *Geschlecht*

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

Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

VFEND darf nicht über denselben Katheter oder dieselbe Kanüle gleichzeitig mit anderen Infusionslösungen infundiert werden. Der Beutel sollte kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt infundiert wurde. Nach Beendigung der VFEND-Infusion kann der Zugang für andere Infusionslösungen genutzt werden.

#### Blutprodukte und Kurzzeit-Infusionen konzentrierter Elektrolytlösungen:

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

#### Komplette parenterale Ernährung:

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

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

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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 bis 8 °C (im Kühlschrank) betragen, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

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

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für die nicht rekonstituierte Durchstechflasche sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

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. Die VFEND-Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn das Lösungsmittel nicht durch das Vakuum in die Durchstechflasche eingesogen wird. Es wird die Verwendung einer nicht automatischen 20-ml-Standard-Spritze empfohlen, um sicherzustellen, dass die exakte Menge (19,0 ml) an Wasser für Injektionszwecke oder an einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung zugegeben wird. 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 in der untenstehenden Tabelle) hinzugefügt, sodass sich eine Voriconazol-Lösung mit 0,5 bis 5 mg/ml ergibt.

Die rekonstituierte Lösung kann verdünnt werden mit:

9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung  
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 Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion  
5%ige Glucoselösung in 0,9%iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion

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

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

Körpergewicht (kg)	Benötigtes Volumen von VFEND-Konzentrat (10 mg/ml) für:				
	3 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	4 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	6 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	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)	-	-

Zusätzliche Informationen für medizinische Fachkreise befinden sich am Ende der Packungsbeilage.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG  
 Boulevard de la Plaine 17  
 1050 Brüssel  
 Belgien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/212/025

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. März 2002  
 Datum der letzten Verlängerung: 21. Februar 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VFEND 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution mit Wasser enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 40 mg Voriconazol.  
Jede Flasche enthält 3 g Voriconazol.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml der Suspension enthält 0,54 g Sucrose.

1 ml der Suspension enthält 2,40 mg Natriumbenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.  
Weißes bis weißliches Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

VFEND 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.

VFEND 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).

VFEND ist auch als 50-mg- und 200-mg-Filmtabletten und 200-mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich.



## Behandlung

### *Erwachsene*

Die Behandlung muss intravenös oder oral mit der unten angegebenen Anfangsdosis von VFEND 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:

	<b>Intravenös</b>	<b>Suspension zum Einnehmen</b>	
		Patienten ab 40 kg KG*	Patienten unter 40 kg KG*
<b>Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden)</b>	6 mg/kg KG alle 12 Stunden	400 mg (10 ml) alle 12 Stunden	200 mg (5 ml) alle 12 Stunden
<b>Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)</b>	4 mg/kg KG zweimal täglich	200 mg (5 ml) zweimal täglich	100 mg (2,5 ml) zweimal täglich

\* Dies gilt auch für Patienten im Alter von 15 Jahren und darüber.

### 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)

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

Anwendung zur Prophylaxe: siehe unten.

### *Kinder (2 bis < 12 Jahre) und junge Jugendliche mit niedrigem Körpergewicht (12 bis 14 Jahre und < 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:

	<b>Intravenös</b>	<b>Oral</b>
<b>Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden)</b>	9 mg/kg KG alle 12 Stunden	nicht empfohlen
<b>Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden)</b>	8 mg/kg KG zweimal täglich	9 mg/kg KG zweimal täglich (Maximaldosis: 350 mg zweimal täglich)

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.

Die Empfehlungen zur oralen Dosierung in der Pädiatrie ergeben sich aus Studien, in denen Voriconazol als Suspension zum Einnehmen angewendet wurde. Die Bioäquivalenz zwischen der Suspension zum Einnehmen und den Filmtabletten wurde bei Kindern nicht untersucht. Bedenkt man die angenommene limitierte gastrointestinale Transitzeit bei pädiatrischen Patienten, kann die Resorption der Tabletten bei ihnen anders als bei Erwachsenen sein. Für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren wird daher die Suspension zum Einnehmen empfohlen.

*Alle anderen Jugendlichen (12 bis 14 Jahre und  $\geq 50$  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 < 50 kg])*

Bei ungenügendem Ansprechen des Patienten auf die Therapie kann die Dosis in Schritten von 1 mg/kg erhöht werden (oder in 50-mg-Schritten, wenn initial die orale Maximaldosis von 350 mg gegeben wurde). Sollte der Patient die Therapie nicht vertragen, kann die Dosis in Schritten von 1 mg/kg reduziert werden (oder in 50-mg-Schritten, wenn initial die orale Maximaldosis von 350 mg gegeben wurde).

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 einer 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*

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

Die Kombination von Voriconazol mit Rifabutin sollte möglichst vermieden werden. Wenn die Kombination jedoch eindeutig indiziert ist, kann die Erhaltungsdosis von Voriconazol von 200 mg auf 350 mg oral zweimal täglich erhöht werden (100 mg auf 200 mg oral zweimal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg), 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).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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.

#### Eingeschränkte 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 VFEND 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 VFEND 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

VFEND Suspension zum Einnehmen soll im Abstand von mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **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, Chinidin oder Ivabradin, da erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu QT<sub>c</sub>-Verlängerung und

selten zu Torsade de pointes führen können (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut, 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 von Voriconazol mit Naloxegol, einem CYP3A4-Substrat, da erhöhte Plasmakonzentrationen von Naloxegol Opioid-Entzugssymptome auslösen können (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Tolvaptan, da starke CYP3A4-Inhibitoren wie Voriconazol die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Lurasidon, da eine signifikante Erhöhung der Lurasidon-Exposition potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Venetoclax zu Beginn und während der Titrationsphase der Venetoclax-Dosis, da Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Venetoclax signifikant erhöht und das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Überempfindlichkeit

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

##### Herz-Kreislauf-System

Voriconazol wurde mit einer Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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<sub>c</sub>-Verlängerung
- Kardiomyopathie, speziell bei bestehender Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehenden symptomatischen Arrhythmien
- Komedikation, die bekanntermaßen das QT<sub>c</sub>-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 QT<sub>c</sub>-Intervall untersucht. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls von 500 msec überschritten (siehe Abschnitt 5.1).

#### Lebertoxizität

In klinischen Studien mit Voriconazol kam es 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 VFEND behandelt werden, müssen sorgfältig auf Lebertoxizität überwacht werden. Dazu sollten Laboruntersuchungen der Leberfunktionswerte (insbesondere AST und ALT) zu Beginn der VFEND-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 VFEND 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.

#### Schwere Nebenwirkungen der Haut

- Phototoxizität  
Unter VFEND kam es darüber hinaus zu Phototoxizität, einschließlich Reaktionen wie Ephelides, Lentigo und Keratosis actinica, und Pseudoporphyrie. Es wird empfohlen, dass alle Patienten, einschließlich Kinder, während einer Behandlung mit VFEND Sonnenlichtexposition vermeiden und Schutzmaßnahmen wie entsprechende Bekleidung und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) anwenden.
- Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC)  
Plattenepithelkarzinome der Haut (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen) 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 VFEND sowie die Anwendung alternativer antifungaler Wirkstoffe sollten erwogen werden. Wird die Therapie mit VFEND trotz vorliegender phototoxisch bedingter Läsionen fortgesetzt, sollte systematisch und regelmäßig eine dermatologische Bewertung durchgeführt werden, um prä maligne Läsionen frühzeitig erkennen und Maßnahmen ergreifen zu können. Falls prä maligne Hautläsionen oder Plattenepithelkarzinome festgestellt werden, sollte VFEND abgesetzt werden (siehe unten in diesem Abschnitt unter „Langzeittherapie“).
- Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen  
Unter Anwendung von Voriconazol wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Falls ein Patient

einen Hautausschlag entwickelt, muss er engmaschig überwacht und VFEND muss abgesetzt werden, wenn die Schädigung fortschreitet.

#### Nebenwirkungen der Nebennieren

Reversible Fälle von Nebenniereninsuffizienz wurden bei Patienten berichtet, die Azole, einschließlich Voriconazol, erhielten. Bei Patienten, die Azole mit oder ohne begleitenden Kortikosteroiden erhielten, wurde über Nebenniereninsuffizienz berichtet. Bei Patienten, die Azole ohne Kortikosteroide erhalten, ist die Nebenniereninsuffizienz auf die direkte Hemmung der Steroidgenese durch Azole zurückzuführen. Bei Patienten, die Kortikosteroide einnehmen, kann die durch Voriconazol verursachte Hemmung ihres CYP3A4-Stoffwechsels zu einem Kortikosteroidüberschuss und einer Nebennierensuppression führen (siehe Abschnitt 4.5). Ein Cushing-Syndrom mit und ohne nachfolgende Nebenniereninsuffizienz wurde auch bei Patienten berichtet, die Voriconazol gleichzeitig mit Kortikosteroiden erhielten.

Patienten unter Langzeittherapie mit Voriconazol und Kortikosteroiden (einschließlich inhalativer Kortikosteroide, z. B. Budesonid, und intranasaler Kortikosteroide) sollten sowohl während der Behandlung als auch nach dem Absetzen von Voriconazol sorgfältig auf Funktionsstörungen der Nebennierenrinde überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen und Symptome eines Cushing-Syndroms oder einer Nebenniereninsuffizienz entwickeln.

#### 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 VFEND-Exposition erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Plattenepithelkarzinome der Haut (SSC) (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen) wurden im Zusammenhang mit einer Langzeittherapie mit VFEND berichtet.

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 VFEND nach multidisziplinärer Konsultation erwogen werden.

#### Nebenwirkungen am Auge

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

#### Nebenwirkungen an den Nieren

Bei schwerkranken Patienten wurde unter VFEND-Therapie akutes Nierenversagen beobachtet. Patienten, die Voriconazol erhalten, erhalten häufig gleichzeitig nephrotoxische 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 VFEND engmaschig überwacht werden. Hierbei kann eine Kontrolle der Serumamylase oder -lipase in Erwägung gezogen werden.

#### Kinder und Jugendliche

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

Kindern und Jugendlichen wurden häufiger erhöhte Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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.

- Schwere Nebenwirkungen der Haut (einschließlich SSC)

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).

#### Glasdegib (CYP3A4-Substrat)

Es ist davon auszugehen, dass die gleichzeitige Gabe von Voriconazol die Plasmakonzentrationen von Glasdegib und das Risiko einer Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine engmaschige EKG-Überwachung empfohlen.

#### Tyrosinkinasehemmer (CYP3A4-Substrat)

Es ist davon auszugehen, dass die gleichzeitige Gabe von Voriconazol mit Tyrosinkinasehemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, die Plasmakonzentration der Tyrosinkinasehemmer und das Risiko für Nebenwirkungen erhöht. Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion des Tyrosinkinasehemmers und eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 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 QT<sub>c</sub>-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 AUC<sub>0-∞</sub> von Fentanyl führte, kann eine häufige Kontrolle bezüglich Opiat-assoziiertes 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-assoziiertes 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 C<sub>max</sub> und AUC<sub>τ</sub> 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-assoziiertes Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

##### Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält 0,54 g Sucrose pro ml. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Kann schädlich für die Zähne sein.

##### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension. Patienten unter einer natriumarmen Diät, sollten informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

## **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 könnten die Plasmakonzentrationen von Voriconazol jeweils erhöhen bzw. erniedrigen und Voriconazol kann möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Substanzen erhöhen, die durch diese CYP450-Isoenzyme metabolisiert werden. Dies gilt insbesondere für Substanzen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, da Voriconazol ein starker CYP3A4-Inhibitor ist, wobei der Anstieg der AUC substratabhängig ist (siehe untenstehende Tabelle).



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 QT<sub>c</sub>-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 und Ivabradin), 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<sub>τ</sub>, AUC<sub>t</sub> und AUC<sub>0-∞</sub> 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.

<b>Arzneimittel</b> <i>[Interaktionsmechanismus]</i>	<b>Interaktion</b> <b>Geometrisches Mittel der</b> <b>Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur</b> <b>Komedikation</b>
Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Terfenadin und Ivabradin <i>[CYP3A4-Substrate]</i>	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration dieser Arzneimittel zu einer QT <sub>c</sub> -Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von Torsade de pointes führen.	<b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)
Carbamazepin und lang wirksame Barbiturate (z. B. Phenobarbital, Mephobarbital) <i>[starke CYP450-Induktoren]</i>	Obwohl nicht untersucht, führen Carbamazepin und lang wirksame Barbiturate wahrscheinlich zu einer signifikanten Verringerung der Plasmakonzentration von Voriconazol.	<b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Efavirenz (ein nicht nukleosider Reverse-Transkriptase-Hemmer) [CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat]</p> <p>Efavirenz 400 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 200 mg zweimal täglich*</p> <p>Efavirenz 300 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich*</p>	<p>Efavirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38 % Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 44 % Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 61 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 77 %</p> <p>Im Vergleich zu Efavirenz 600 mg einmal täglich, Efavirenz <math>C_{max}</math> ↔ Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 17 %</p> <p>Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 23 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 7 %</p>	<p>Die Verwendung von Standarddosen von Voriconazol zusammen mit Efavirenz-Dosen von 400 mg einmal täglich oder höher ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>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 täglich reduziert wird. Bei Beendigung der Voriconazol-Behandlung sollte die ursprüngliche Dosis von Efavirenz wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p>
<p>Ergotalkaloide (z. B. Ergotamin und Dihydroergotamin) [CYP3A4-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Ergotalkaloiden erhöhen und zu Ergotismus führen.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Lurasidon [CYP3A4-Substrat]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Lurasidon.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Naloxegol [CYP3A4-Substrat]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Naloxegol.</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Rifabutin [starker CYP450-Induktor]</p> <p>300 mg einmal täglich</p> <p>300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 350 mg zweimal täglich)*</p> <p>300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich)*</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 69 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78 %</p> <p>Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 4 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 195 % Rifabutin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol <math>C_{max}</math> ↑ 104 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87 %</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Rifabutin sollte vermieden werden, es sei denn, die Vorteile überwiegen das Risiko.</p> <p>Die Erhaltungsdosis von Voriconazol kann auf 5 mg/kg i.v. zweimal täglich oder von 200 auf 350 mg oral zweimal täglich (von 100 auf 200 mg oral zweimal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg) erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Wenn Rifabutin zusammen mit Voriconazol gegeben wird, werden eine engmaschige Blutbildkontrolle und eine Überwachung der Nebenwirkungen von Rifabutin (z. B. Uveitis) empfohlen.</p>
<p>Rifampicin (600 mg einmal täglich) [starker CYP450-Induktor]</p>	<p>Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 93 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 96 %</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Ritonavir (Protease-Inhibitor) [starker CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat]</p> <p>hoch dosiert (400 mg zweimal täglich)</p> <p>niedrig dosiert (100 mg zweimal täglich)*</p>	<p>Ritonavir <math>C_{max}</math> und <math>AUC_{\tau}</math> ↔ Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 66 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 25 % Ritonavir <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13 % Voriconazol <math>C_{max}</math> ↓ 24 % Voriconazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39 %</p>	<p>Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und hoch dosiertem Ritonavir (400 mg zweimal täglich oder mehr) ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>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.</p>
<p>Johanniskraut [CYP450-Induktor; P-gp-Induktor]</p> <p>300 mg dreimal täglich (zusammen mit 400 mg Voriconazol als Einmaldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Voriconazol <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59 %</p>	<p><b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)</p>

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Tolvaptan [CYP3A-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Tolvaptan.	<b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3)
Venetoclax [CYP3A-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Venetoclax.	Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol zu Beginn und während der Dosisitinationsphase von Venetoclax ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Venetoclax-Dosis ist gemäß den Anweisungen in der Fachinformation von Venetoclax während der Phase mit gleichbleibender täglicher Dosis zu reduzieren. Es wird eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Toxizität empfohlen.
Fluconazol (200 mg einmal täglich) [CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 57 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79 % Fluconazol $C_{max}$ nicht bestimmt Fluconazol $AUC_{\tau}$ 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 $AUC_{\tau}$ ↓ 69 %  Phenytoin $C_{max}$ ↑ 67 % Phenytoin $AUC_{\tau}$ ↑ 81 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich: Voriconazol $C_{max}$ ↑ 34 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 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).

<b>Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]</b>	<b>Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
Letermovir [CYP2C9- und CYP2C19- Induktor]	Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 39 % Voriconazol AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44 % Voriconazol C <sub>12</sub> ↓ 51 %	Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Letermovir nicht vermieden werden kann, ist der Patient hinsichtlich eines Verlusts der Wirksamkeit von Voriconazol zu überwachen.
Glasdegib [CYP3A4-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Glasdegib und des Risikos einer Verlängerung des QT <sub>c</sub> -Intervalls.	Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine engmaschige EKG-Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Tyrosinkinasehemmer (z. B. Axitinib, Bosutinib, Cabozantinib, Ceritinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dasatinib, Nilotinib, Sunitinib, Ibrutinib, Ribociclib) [CYP3A4-Substrate]	Obwohl nicht untersucht, könnte Voriconazol die Plasmakonzentration von Tyrosinkinasehemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen.	Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine Dosisreduktion des Tyrosinkinasehemmers empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Antikoagulanzen  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, könnte 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 Antikoagulanzen sollte entsprechend angepasst werden.
Ivacaftor [CYP3A4-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Ivacaftor, mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko.	Eine Dosisreduktion von Ivacaftor wird empfohlen.

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Benzodiazepine [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Midazolam (0,05 mg/kg i.v. als Einzeldosis)</p> <p>Midazolam (7,5 mg peroral als Einzeldosis)</p> <p>Andere Benzodiazepine (z. B. Triazolam, Alprazolam)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Midazolam AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 3,7-fach</p> <p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Midazolam C<sub>max</sub> ↑ 3,8-fach Midazolam AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 10,3-fach</p> <p>Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration anderer Benzodiazepine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen und zu einem verlängerten sedativen Effekt führen.</p>	<p>Es sollte eine Dosisreduktion der Benzodiazepine erwogen werden.</p>

Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]	Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<p>Immunsuppressiva [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Sirolimus (2 mg als Einzeldosis)</p> <p>Everolimus [auch ein P-gp-Substrat]</p> <p>Ciclosporin (bei stabilen Patienten mit Nierentransplantation unter Dauertherapie mit Ciclosporin)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg als Einzeldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-fach Sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-fach</p> <p>Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Everolimus.</p> <p>Ciclosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13 % Ciclosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70 %</p> <p>Tacrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117 % Tacrolimus <math>AUC_t</math> ↑ 221 %</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Sirolimus ist <b>kontraindiziert</b> (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Everolimus wird nicht empfohlen, da erwartet wird, dass Voriconazol die Everolimus-Konzentration signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>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 mit Nephrotoxizität in Verbindung gebracht. <u>Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Ciclosporin-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden.</u></p> <p>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. <u>Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Tacrolimus-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden.</u></p>
<p>Lang wirksame Opiate [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Oxycodon (10 mg als Einmaldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Oxycodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-fach Oxycodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-fach</p>	<p>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 Opiat-assoziierte Nebenwirkungen notwendig werden.</p>

<b>Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]</b>	<b>Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
Methadon (32 bis 100 mg einmal täglich) [CYP3A4-Substrat]	R-Methadon (aktiv) $C_{max}$ ↑ 31 % R-Methadon (aktiv) $AUC_{\tau}$ ↑ 47 % S-Methadon $C_{max}$ ↑ 65 % S-Methadon $AUC_{\tau}$ ↑ 103 %	Es wird eine häufige Kontrolle bezüglich Nebenwirkungen und Toxizität von Methadon (einschließlich QT <sub>c</sub> -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 $AUC_{\tau}$ ↑ 280 % Voriconazol $C_{max}$ ↑ 15 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 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 $AUC_{\tau}$ ↑ 61 % Norethisteron $C_{max}$ ↑ 15 % Norethisteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53 % Voriconazol $C_{max}$ ↑ 14 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 46 %	Es wird empfohlen, zusätzlich zur Kontrolle möglicher Nebenwirkungen von Voriconazol auf Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva zu achten.



<b>Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]</b>	<b>Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
<p>Kurz wirksame Opiate [CYP3A4-Substrate]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg als Einmaldosis, zusammen mit Naloxon)</p> <p>Fentanyl (5 µg/kg als Einmaldosis)</p>	<p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Alfentanil AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 6-fach</p> <p>In einer unabhängigen publizierten Studie: Fentanyl AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 1,34-fach</p>	<p>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-assoziiierter Nebenwirkungen empfohlen.</p>
<p>Statine (z. B. Lovastatin) [CYP3A4-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen und zu einer Rhabdomyolyse führen.</p>	<p>Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nicht vermieden werden kann, sollte eine Dosisreduktion des Statins erwogen werden.</p>
<p>Sulfonylharnstoffpräparate (z. B. Tolbutamid, Glipizid, Glyburid) [CYP2C9-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht weiter untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Sulfonylharnstoffen erhöhen und zu einer Hypoglykämie führen.</p>	<p>Es wird eine sorgfältige Kontrolle der Glucosewerte im Blut empfohlen. Eine Dosisreduktion der Sulfonylharnstoffe sollte erwogen werden.</p>
<p>Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) [CYP3A4-Substrate]</p>	<p>Obwohl nicht weiter untersucht, kann Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Vinca-Alkaloiden erhöhen und zu Neurotoxizität führen.</p>	<p>Eine Dosisreduktion der Vinca-Alkaloide sollte erwogen werden.</p>
<p>Andere HIV-Protease-Hemmer (z. B. Saquinavir, Amprenavir und Nelfinavir)* [CYP3A4-Substrate und -Hemmer]</p>	<p>Nicht klinisch untersucht. <i>In-vitro</i>-Studien zeigen, dass Voriconazol den Metabolismus von HIV-Protease-Hemmern hemmen kann und HIV-Protease-Hemmer genauso den Metabolismus von Voriconazol hemmen können.</p>	<p>Es kann eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/ oder Wirkungsverlust sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.</p>
<p>Andere nicht nukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs) (z. B. Delavirdin, Nevirapin)* [CYP3A4-Substrate, -Hemmer oder CYP450-Induktoren]</p>	<p>Nicht klinisch untersucht. <i>In-vitro</i>-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.</p>	<p>Es kann eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/ oder Wirkungsverlust sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.</p>

<b>Arzneimittel [Interaktionsmechanismus]</b>	<b>Interaktion Geometrisches Mittel der Veränderung (%)</b>	<b>Empfehlungen zur Komedikation</b>
Tretinoin [CYP3A4-Substrat]	Obwohl nicht untersucht, könnte Voriconazol die Plasmakonzentration von Tretinoin und das Risiko für Nebenwirkungen (Pseudotumor cerebri, Hyperkalzämie) erhöhen.	Eine Dosisanpassung von Tretinoin wird während der Behandlung mit Voriconazol und nach dessen Absetzen empfohlen.
Cimetidin (400 mg zweimal täglich) [unspezifischer CYP450-Hemmer und erhöht den pH-Wert im Magen]	Voriconazol $C_{max}$ ↑ 18 % Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23 %	keine Dosisanpassung
Digoxin (0,25 mg einmal täglich) [P-gp-Substrat]	Digoxin $C_{max}$ ↔ Digoxin $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung
Indinavir (800 mg dreimal täglich) [CYP3A4-Hemmer und -Substrat]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Voriconazol $C_{max}$ ↔ Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung
Makrolid-Antibiotika  Erythromycin (1 g zweimal täglich) [CYP3A4-Hemmer]  Azithromycin (500 mg einmal täglich)	Voriconazol $C_{max}$ und $AUC_{\tau}$ ↔  Voriconazol $C_{max}$ und $AUC_{\tau}$ ↔  Der Einfluss von Voriconazol auf Erythromycin oder Azithromycin ist unbekannt.	keine Dosisanpassung
Mycophenolsäure (1 g als Einmaldosis) [UDP-Glucuronyltransferase-Substrat]	Mycophenolsäure $C_{max}$ ↔ Mycophenolsäure $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung
Kortikosteroide  Prednisolon (60 mg als Einzeldosis) [CYP3A4-Substrat]	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	keine Dosisanpassung  Patienten unter Langzeittherapie mit Voriconazol und Kortikosteroiden (einschließlich inhalativer Kortikosteroide, z. B. Budesonid, und intranasaler Kortikosteroide) sollten sowohl während der Behandlung als auch nach dem Absetzen von Voriconazol sorgfältig auf Funktionsstörungen der Nebennierenrinde überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ranitidin (150 mg zweimal täglich) [erhöht den pH-Wert im Magen]	Voriconazol $C_{max}$ und $AUC_{\tau}$ ↔	keine Dosisanpassung

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es sind keine hinreichenden Daten über die Verwendung von VFEND bei Schwangeren verfügbar.

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.

### 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

VFEND 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 bei Erwachsenen wurde anhand zusammengefasster Daten einer Sicherheitsdatenbank mit über 2.000 untersuchten Personen (davon 1.603 erwachsene Patienten in Therapiestudien) und zusätzlich 270 Erwachsenen 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.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Sehverschlechterung, 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 und ihre Häufigkeitskategorien bei 1.873 Erwachsenen aus zusammengefassten Therapie- (1.603) und Prophylaxestudien (270) nach Organsystemen aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  und  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  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:

Systemorgan- klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$	Selten $\geq 1/10.000,$ $< 1/1.000$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis	pseudomembranöse Kolitis		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					Plattenepithelkarz inom (einschließlich SCC der Haut <i>in situ</i> oder Morbus Bowen)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem s		Agranulozytose <sup>1</sup> , Panzytopenie, Thrombozytopenie <sup>2</sup> , Leukopenie, Anämie	Knochenmarksvers agen, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	
Erkrankungen des Immunsystem s			Überempfindlichke it	anaphylaktoid e Reaktion	
Endokrine Erkrankungen			Nebenniereninsuffi zienz, Hypothyreose	Hyperthyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstö rungen	periphere Ödeme	Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Halluzination, Angst, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Verwirrtheitszus tand			
Erkrankungen des Nervensystem s	Kopfschmerz	Konvulsion, Synkope, Tremor, erhöhter Muskeltonus <sup>3</sup> , Parästhesie, Somnolenz,	Hirnödem, Enzephalopathie <sup>4</sup> , extrapyramidale Störung <sup>5</sup> , periphere Neuropathie, Ataxie, Hypästhesie,	hepatische Enzephalopath ie, Guillain- Barré- Syndrom, Nystagmus	

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		Schwindelgefühl	Geschmacksstörung		
Augenerkrankungen	Sehver schlechterung <sup>6</sup>	Netzhautblutung	Erkrankung des Nervus opticus <sup>7</sup> , Papillenödem <sup>8</sup> , Blickkrampf, Doppeltsehen, Skleritis, Blepharitis	Optikusatrophie, Kornealopazität	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis, Vertigo, Tinnitus		
Herzerkrankungen		supraventrikuläre Arrhythmie, Tachykardie, Bradykardie	Kammerflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Tachykardie, Elektrokardiogramm QT verlängert, supraventrikuläre Tachykardie	Torsade de pointes, atrioventrikulärer Block komplett, Schenkelblock, Knotenrhythmus	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Phlebitis	Thrombophlebitis, Lymphangitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemnot <sup>9</sup>	akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Lungenödem			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Abdominalschmerz, Übelkeit	Cheilitis, Dyspepsie, Obstipation, Gingivitis	Peritonitis, Pankreatitis, geschwollene Zunge, Duodenitis, Gastroenteritis, Glossitis		
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstest anomal	Gelbsucht, Gelbsucht cholestatisch, Hepatitis <sup>10</sup>	Leberversagen, Hepatomegalie, Cholezystitis, Cholelithiasis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Dermatitis exfoliativa, Alopezie, Ausschlag makulo-papulös, Pruritus, Erythem	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>8</sup> , Phototoxizität, Purpura, Urtikaria, Dermatitis allergisch, Ausschlag papulös, Ausschlag makulös, Ekzem	toxische epidermale Nekrolyse <sup>8</sup> , Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) <sup>8</sup> ,	Lupus erythematoses integumentalis*, Ephelides*, Lentigo*

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
				Angioödem, Keratosi s actinica*, Pseudoporphy rie, Erythema multiforme, Psoriasis, Medikamenten ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen	Arthritis		Periostitis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen akut, Hämaturie	Nierentubulusnekrose, Proteinurie, Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichung sort	Fieber	Brustkorbschmerz, Gesichtsödem <sup>11</sup> , Asthenie, Schüttelfrost	Reaktion an der Infusionsstelle, grippeähnliche Erkrankung		
Untersuchungen		Kreatinin im Blut erhöht	Blutharnstoff erhöht, Cholesterin im Blut erhöht		

\* Nebenwirkung, die nach der Markteinführung identifiziert wurde

<sup>1</sup> Einschließlich febriler Neutropenie und Neutropenie.

<sup>2</sup> Einschließlich immuntrombozytopenischer Purpura.

<sup>3</sup> Einschließlich Nackenrigidität und Tetanie.

<sup>4</sup> Einschließlich hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und metabolischer Enzephalopathie.

<sup>5</sup> Einschließlich Akathisie und Parkinsonismus.

<sup>6</sup> Siehe Absatz „Sehverschlechterungen“ in Abschnitt 4.8.

<sup>7</sup> Verlängerte Neuritis optica wurde nach der Markteinführung berichtet. Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>8</sup> Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>9</sup> Einschließlich Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.

<sup>10</sup> Einschließlich arzneimittelbedingten Leberschadens, Hepatitis toxisch, hepatozellulärer Schädigung und Hepatotoxizität.

<sup>11</sup> Einschließlich Periorbitalödem, Lippenödem und Ödem des Mundes.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Geschmacksveränderungen*

In den zusammengefassten Daten von 3 Bioäquivalenzstudien mit der Pulver-Form kam es in 12 Fällen (14 %) zu therapiebedingten Geschmacksveränderungen.

### *Sehverschlechterungen*

In klinischen Studien waren Sehverschlechterungen (einschließlich verschwommenen Sehens, Photophobie, Chloropsie, Chromatopsie, Farbenblindheit, Zyanopsie, Augenerkrankung, Farbsäumen, Nachtblindheit, Oszillopsie, Photopsie, szintillierenden Skotoms, verminderter Sehschärfe, visuellen

Leuchtens, Gesichtsfelddefekt, Mouches volantes und Xanthopsie) unter Voriconazol sehr häufig. Diese Sehverschlechterungen 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 Sehverschlechterungen waren im Allgemeinen leicht, führten selten zu einem Therapieabbruch und waren nicht mit Langzeitfolgen verbunden. Die Sehverschlechterungen stehen möglicherweise mit erhöhten Plasmakonzentrationen bzw. höheren Dosen 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 Elektretinogramm (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 sehr häufig zu Hautreaktionen, wobei diese Patienten jedoch an schweren Grunderkrankungen litten und gleichzeitig zahlreiche Arzneimittel erhielten. Die Mehrzahl der Ausschläge war leicht bis mäßig. Die Patienten entwickelten schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS, gelegentlich), toxische epidermale Nekrolyse (TEN, selten), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom, selten) sowie Erythema multiforme (selten), unter der Behandlung mit VFEND (siehe Abschnitt 4.4).

Sollte ein Patient einen Hautausschlag entwickeln, muss er engmaschig überwacht und VFEND muss abgesetzt werden, wenn es zu einer Zunahme der Hautschäden kommt. Besonders bei Langzeitbehandlung wurde von Lichtempfindlichkeit, einschließlich Reaktionen wie Ephelides, Lentigo und Keratosis actinica, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die VFEND über lange Zeiträume erhalten haben, gab es Berichte über Plattenepithelkarzinome der Haut (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen); der Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Leberfunktionstests*

Eine Erhöhung der Transaminasewerte  $> 3 \times \text{ULN}$  (nicht notwendigerweise ein unerwünschtes Ereignis) wurde im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms bei 18,0 % (319/1.768) der erwachsenen und bei 25,8 % (73/283) der pädiatrischen Patienten, die zu therapeutischen oder prophylaktischen Zwecken mit Voriconazol behandelt wurden, 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 mit schwerer Lebertoxizität in Zusammenhang gebracht. Dazu gehören Fälle von Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen mit Todesfolge (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 in klinischen Studien bei 288 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren (169) und 12 bis < 18 Jahren (119) untersucht. 183 dieser pädiatrischen Patienten wurden prophylaktisch mit Voriconazol behandelt und 105 wurden therapeutisch behandelt. Die Sicherheit von Voriconazol wurde zudem bei 158 weiteren pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren in Compassionate-Use-Programmen untersucht. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Voriconazol bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen. Jedoch wurde in klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen ein Trend zu einer höheren Auftretenshäufigkeit von erhöhten Leberenzymwerten als unerwünschtes Ereignis berichtet (Transaminasen erhöht: 14,2 % bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 5,3 % 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. Bei einer Überdosis könnte eine Hämodialyse bei der Elimination von Voriconazol unterstützend wirken.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate  
ATC-Code: J02AC03

### Wirkungsweise

Voriconazol ist ein Triazol-Antimykotikum. Sein primärer Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Cytochrom-P450-abhängigen 14 $\alpha$ -Sterol-Demethylierung der Pilze, einem essenziellen Schritt in der Ergosterol-Biosynthese. Die Anhäufung von 14 $\alpha$ -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 beschränkten Anzahl von Infektionen mit *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* und *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. einschließlich *S. apiospermum*, *S. prolificans* und *Fusarium* spp.

Weitere behandelte Pilzinfektionen (häufig mit partieller oder vollständiger Remission) umfassten Einzelfälle von Infektionen mit *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. einschl. *P. 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 Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) interpretiert werden.

## EUCAST Breakpoints

Candida- und Aspergillus-Arten	MHK-Breakpoint (mg/l)	
	≤ S (empfindlich)	> R (resistent)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	IE	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	IE	IE
Spezies-unabhängige Breakpoints für <i>Candida</i> <sup>3</sup>	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
Spezies-unabhängige Breakpoints <sup>6</sup>	IE	IE

IE = insufficient evidence (keine ausreichenden Daten)

<sup>1</sup> Stämme mit MHK-Werten über dem S/I-Breakpoint (Susceptible/Intermediate) sind selten oder wurden bisher noch nicht beobachtet. Bei derartigen Isolaten müssen die Identifizierung und die Tests der antimykotischen Empfindlichkeit wiederholt werden und das Isolat bei einer Bestätigung der Ergebnisse an ein Referenzlabor geschickt werden. Bestätigte Isolate mit einer MHK oberhalb des aktuellen Resistenz-Breakpoints, sollten als resistent eingestuft werden, bis das klinische Ansprechen nachgewiesen wurde. Ein klinisches Ansprechen von 76 % wurde für die von den unten aufgeführten Spezies verursachten Infektionen erzielt, wenn die MHK niedriger war als die epidemiologischen Grenzwerte (ECOFFs) oder sie diesen entsprach. Wildtyp-Populationen von *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* werden deshalb als empfindlich eingestuft.

<sup>2</sup> Im Allgemeinen sind die ECOFFs (epidemiological cutoffs) für diese Spezies höher als bei *C. albicans*.

<sup>3</sup> Spezies-unabhängige Breakpoints wurden hauptsächlich auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von MHK-Verteilungen bestimmter *Candida*-Spezies. Sie sind nur für die Anwendung bei Organismen ohne spezifische Breakpoints bestimmt.

<sup>4</sup> Die ATU (Area of technical uncertainty) ist 2. Einstufung als R mit dem folgenden Hinweis: „In einigen klinischen Situationen (nicht invasive infektiöse Formen) kann Voriconazol angewendet werden, sofern eine ausreichende Exposition sichergestellt werden kann.“

<sup>5</sup> Im Allgemeinen liegen die ECOFFs für diese Spezies eine zweifache Verdünnungsstufe höher als bei *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Spezies-unabhängige Breakpoints wurden nicht 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 bis 85 Tage). Nach der intravenösen Voriconazol-Therapie betrug der Medianwert für die Dauer der oralen Voriconazol-Therapie 76 Tage (Bereich: 2 bis 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.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Voriconazol (n = 248)</b>	<b>Amphotericin B → Fluconazol (n = 122)</b>
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 3 Augeninfektionen, einer eine Sinus- und 3 eine disseminierte Infektion. 4 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:

<b>Endpunkte</b>	<b>Voriconazol (n = 224)</b>	<b>Itraconazol (n = 241)</b>	<b>Unterschiede zwischen den Prozentanteilen und das 95 %- Konfidenzintervall (KI)</b>	<b>p-Wert</b>
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 durchgeführt	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 am 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 = 125)	Itraconazol (n = 143)	Unterschiede zwischen den Prozentanteilen und das 95 %-Konfidenzintervall (KI)
Durchbruchs-IFI – Tag 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Erfolg am Tag 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %) ***

\* 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 Zygomycose. 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

53 pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren wurden in 2 prospektiven, offenen, nicht vergleichenden, multizentrischen klinischen Studien mit Voriconazol behandelt. In der ersten Studie wurden 31 Patienten mit einer möglichen, bestätigten oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose (IA) untersucht. Davon hatten 14 Patienten eine bestätigte oder wahrscheinliche IA und wurden in die MITT-Wirksamkeitsanalysen aufgenommen. Die zweite Studie untersuchte 22 Patienten mit invasiver *Candida*-Infektion, einschließlich Candidämie (ICC) und ösophagealer Candidose (EC), die entweder einer Ersttherapie oder einer Salvage-Therapie bedurften. 17 dieser Patienten wurden in die MITT-Wirksamkeitsanalysen aufgenommen. Bei Patienten mit IA betrug die allgemeine Ansprechrate nach 6 Wochen insgesamt 64,3 % (9/14), die allgemeine Ansprechrate betrug bei Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren 40 % (2/5) und bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren 77,8 % (7/9). Bei Patienten mit ICC betrug die allgemeine Ansprechrate am Ende der Behandlung 85,7 % (6/7) und bei

Patienten mit EC betrug die allgemeine Ansprechrate 70 % (7/10) am Ende der Behandlung. Die allgemeine Ansprechrate (ICC und EC kombiniert) betrug bei Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren insgesamt 88,9 % (8/9) und bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren 62,5 % (5/8).

#### Klinische Studien zur Untersuchung des QT<sub>c</sub>-Intervalls

In einer placebokontrollierten, randomisierten Einzeldosis-Crossover-Studie der Auswirkungen auf das QT<sub>c</sub>-Intervall von Probanden wurden 3 orale Einzeldosen Voriconazol und Ketoconazol überprüft. Dabei betrug der placeboadjustierte, mittlere Maximalanstieg des QT<sub>c</sub> 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 QT<sub>c</sub> ≥ 60 msec gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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 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<sub>τ</sub> 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<sub>max</sub>) erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Voriconazol nach oraler Gabe beträgt etwa 96 %. Eine Dosis von 200 mg der 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen ist bioäquivalent mit der 200 mg Filmtablette. Bei Mehrfachgaben von Voriconazol Suspension zum Einnehmen in Verbindung mit sehr fettreichen Mahlzeiten reduzierten sich die C<sub>max</sub> und AUC<sub>τ</sub> um 58 % bzw. 37 %. 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 verstoffwechselt. 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 ( $AUC_{\tau}$ ) erreicht werden als bei Homozygoten mit schneller Metabolisierung. Heterozygote mit schneller Metabolisierung weisen durchschnittlich 2-fach höhere Voriconazol-Spiegel als Homozygote mit schneller Metabolisierung auf.

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

#### Elimination

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

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

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

#### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

##### *Geschlecht*

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

Eine Studie mit oraler Einmalgabe (200 mg), die Patienten mit normaler Nierenfunktion bis hin zu leichter (Kreatinin-Clearance 41 bis 60 ml/min) bis schwerer (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) Niereninsuffizienz einschloss, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Voriconazol durch eine Niereninsuffizienz nicht signifikant beeinflusst wird. Die Plasmaproteinbindung von Voriconazol war bei Patienten mit verschieden stark ausgeprägter Niereninsuffizienz ähnlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Nach oraler Einmalgabe (200 mg) war die  $AUC_{\tau}$  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  $AUC_{\tau}$  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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sucrose  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Titandioxid (E 171)  
Xanthan-Gummi  
Natriumcitrat  
wasserfreie Citronensäure  
Natriumbenzoat (E 211)  
natürlicher Orangengeschmack

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Die Haltbarkeit der zubereiteten Suspension beträgt 14 Tage.  
Zubereitete Suspension: Nicht über 30 °C lagern, nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 bis 8 °C).  
Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach der Zubereitung siehe Abschnitt 6.3.  
Das Behältnis fest verschlossen halten.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 HDPE-100 ml-Flasche (mit kindergesichertem Polypropylen-Verschluss) enthält 45 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.  
1 Messbecher (Skalierung: 23 ml), 1 5-ml-Applikationsspritze und 1 Flaschenadapter sind jeder Packung beigelegt.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

### **Hinweise zur Zubereitung:**

1. Lockern Sie das Pulver durch Klopfen der Flasche auf.
2. Fügen Sie 2 Messbecher Wasser hinzu, entsprechend einem Gesamtvolumen von 46 ml.
3. Schütteln Sie die geschlossene Flasche ungefähr 1 Minute kräftig.
4. Entfernen Sie den kindergesicherten Verschluss. Stecken Sie den Flaschen-Adapter in die Flaschenöffnung.
5. Schrauben Sie den Verschluss wieder auf die Flasche.
6. Schreiben Sie das Verfalldatum der zubereiteten Suspension auf das Flaschenetikett (die zubereitete Suspension hält sich 14 Tage).

Nach Zubereitung beträgt das Volumen der Suspension 75 ml entsprechend einem verwendbaren Volumen von 70 ml.

### **Gebrauchsanleitung:**

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/02/212/026

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. März 2002  
Datum der letzten Verlängerung: 21. Februar 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

*Tabletten*

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen  
Deutschland

Pfizer Italia S.r.l.  
Località Marino del Tronto  
63100 Ascoli Piceno (AP)  
Italien

*Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:*

Fareva Amboise  
Zone Industrielle  
29 route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
- Fragen und Antworten Broschüre zu Phototoxizität, SCC und Lebertoxizität für medizinisches Fachpersonal:
  - Informiert das medizinische Fachpersonal über die mit der Anwendung von Voriconazol einhergehenden Risiken für Phototoxizität, Haut-SCC und Lebertoxizität.
  - Stellt dem medizinischen Fachpersonal aktuelle Empfehlungen zur Überwachung und zum Management dieser Risiken zur Verfügung.
  - Erinnert das medizinische Fachpersonal an die Anwendung der Checkliste für medizinisches Fachpersonal sowie der Karte mit Hinweisen für den Patienten und informiert darüber, wie weitere Exemplare bezogen werden können.
- Checkliste zu Phototoxizität, SCC und Lebertoxizität für medizinisches Fachpersonal:
  - Erinnert das medizinische Fachpersonal an die Risiken für Phototoxizität, Haut-SCC und Lebertoxizität, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Voriconazol gemeldet wurden.
  - Stellt dem medizinischen Fachpersonal aktuelle Empfehlungen zur Überwachung und zum Management dieser Risiken zur Verfügung.
  - Erinnert das medizinische Fachpersonal daran, die Risiken für Phototoxizität/ Haut-SCC und Lebertoxizität mit dem Patienten/ mit der pflegenden Person zu besprechen und zu erläutern, worauf sie achten müssen und wann/ wie ärztliche Hilfe unverzüglich gesucht werden sollte.
  - Erinnert das medizinische Fachpersonal daran, dem Patienten die Karte mit Hinweisen für den Patienten auszuhändigen.
- Karte mit Hinweisen für den Patienten zu Phototoxizität und SCC:
  - Erinnert Patienten an das Risiko von Phototoxizität und SCC.
  - Erinnert Patienten, wann und wie relevante Anzeichen und Symptome von Phototoxizität und Hautkrebs zu melden sind.
  - Erinnert Patienten daran, Maßnahmen zu ergreifen, um das Risiko für Hautreaktionen und Haut-SCC zu minimieren (indem sie die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht meiden, einen Sonnenschutz und schützende Kleidung verwenden) und medizinisches Fachpersonal bei relevanten Hautanomalien zu informieren.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Blisterpackung für 50-mg-Filmtabletten – Packungen mit 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 oder 100 Filmtabletten

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VFEND 50 mg Filmtabletten  
Voriconazol

### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Tablette enthält 50 mg Voriconazol.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Filmtabletten  
10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
20 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
100 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

Zugelebte Originalschachtel.  
Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/212/001 2 Filmtabletten  
EU/1/02/212/002 10 Filmtabletten  
EU/1/02/212/003 14 Filmtabletten  
EU/1/02/212/004 20 Filmtabletten  
EU/1/02/212/005 28 Filmtabletten  
EU/1/02/212/006 30 Filmtabletten  
EU/1/02/212/007 50 Filmtabletten  
EU/1/02/212/008 56 Filmtabletten  
EU/1/02/212/009 100 Filmtabletten  
EU/1/02/212/028 2 Filmtabletten  
EU/1/02/212/029 10 Filmtabletten  
EU/1/02/212/030 14 Filmtabletten  
EU/1/02/212/031 20 Filmtabletten  
EU/1/02/212/032 28 Filmtabletten  
EU/1/02/212/033 30 Filmtabletten  
EU/1/02/212/034 50 Filmtabletten  
EU/1/02/212/035 56 Filmtabletten  
EU/1/02/212/036 100 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

VFEND 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterfolie für 50-mg-Filmtabletten (alle Blisterpackungen)

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VFEND 50 mg Filmtabletten  
Voriconazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG ((Logo))

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Blisterpackung für 200-mg-Filmtabletten – Packungen mit 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 oder 100 Filmtabletten

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VFEND 200 mg Filmtabletten  
Voriconazol

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Tablette enthält 200 mg Voriconazol.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

2 Filmtabletten  
10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
20 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
100 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

Zugelebte Originalschachtel.  
Nicht verwenden, wenn Schachtel bereits geöffnet war.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/212/013 2 Filmtabletten  
EU/1/02/212/014 10 Filmtabletten  
EU/1/02/212/015 14 Filmtabletten  
EU/1/02/212/016 20 Filmtabletten  
EU/1/02/212/017 28 Filmtabletten  
EU/1/02/212/018 30 Filmtabletten  
EU/1/02/212/019 50 Filmtabletten  
EU/1/02/212/020 56 Filmtabletten  
EU/1/02/212/021 100 Filmtabletten  
EU/1/02/212/037 2 Filmtabletten  
EU/1/02/212/038 10 Filmtabletten  
EU/1/02/212/039 14 Filmtabletten  
EU/1/02/212/040 20 Filmtabletten  
EU/1/02/212/041 28 Filmtabletten  
EU/1/02/212/042 30 Filmtabletten  
EU/1/02/212/043 50 Filmtabletten  
EU/1/02/212/044 56 Filmtabletten  
EU/1/02/212/045 100 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

VFEND 200 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterfolie für 200-mg-Filmtabletten (alle Blisterpackungen)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VFEND 200 mg Filmtabletten  
Voriconazol

### 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG ((Logo))

### 3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

### 5. WEITERE ANGABEN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VFEND 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Voriconazol

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol.  
Nach der Rekonstitution enthält jeder Milliliter 10 mg Voriconazol.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstiger Bestandteil: Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether. Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Vor der Anwendung rekonstituieren und verdünnen.  
Zur intravenösen Anwendung.  
Nicht als Bolus injizieren.

Nur zur Einmalentnahme bestimmt.  
Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 3 mg/kg pro Stunde

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Haltbarkeit nach Rekonstitution: 24 Stunden bei 2 bis 8 °C.



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/02/212/025

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

Ampullenetikett

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

VFEND 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Voriconazol  
Zur intravenösen Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Vor der Anwendung rekonstituieren und verdünnen – siehe Packungsbeilage.  
Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 3 mg/kg pro Stunde

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

200 mg (10 mg/ml)

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VFEND 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Voriconazol

### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der zubereiteten Suspension enthält 40 mg Voriconazol.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält unter anderem Sucrose, Natriumbenzoat (E 211). Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
1 Flasche mit 45 g  
1 Messbecher (Skalierung: 23 ml), 1 5-ml-Applikationsspritze und 1 Flaschenadapter

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen nach Zubereitung.  
Flasche vor Gebrauch etwa 10 Sekunden schütteln.  
Benutzen Sie die beiliegende Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, um die korrekte Dosis abzumessen.

Hinweise zur Zubereitung:  
Leicht an die Flasche klopfen, um das Pulver aufzulockern.  
46 ml Wasser hinzufügen und etwa 1 Minute kräftig schütteln.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Reste der Suspension müssen 14 Tage nach Zubereitung verworfen werden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Pulver: Bis zur Zubereitung bei 2 °C bis 8 °C im Kühlschrank lagern.

Für die zubereitete Suspension:

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Im Originalbehältnis aufbewahren.

Das Behältnis fest verschlossen halten.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/212/026

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

VFEND 40 mg/ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **MINDESTANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Flaschenetikett

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

VFEND 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Voriconazol

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml der zubereiteten Suspension enthält 40 mg Voriconazol.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält unter anderem Sucrose, Natriumbenzoat (E 211). Packungsbeilage beachten.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
45 g

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen nach Zubereitung.  
Flasche vor Gebrauch etwa 10 Sekunden schütteln.  
Benutzen Sie die beiliegende Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, um die korrekte Dosis abzumessen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Reste der Suspension müssen 14 Tage nach Zubereitung verworfen werden.  
Verfalldatum der zubereiteten Suspension:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Pulver: Bis zur Zubereitung bei 2 °C bis 8 °C im Kühlschrank lagern.

Für die zubereitete Suspension:

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Im Originalbehältnis aufbewahren.

Das Behältnis fest verschlossen halten.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/02/212/026

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### VFEND 50 mg Filmpillen VFEND 200 mg Filmpillen Voriconazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist VFEND und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VFEND beachten?
3. Wie ist VFEND einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VFEND aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist VFEND und wofür wird es angewendet?**

VFEND enthält den Wirkstoff Voriconazol. VFEND ist ein Arzneimittel gegen Pilzkrankungen. Es wirkt durch Abtötung bzw. Hemmung des Wachstums der Pilze, die Infektionen verursachen.

Es wird angewendet zur Behandlung von Patienten (Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren) mit:

- invasiver Aspergillose (eine bestimmte Pilzinfektion mit *Aspergillus* spp.)
- Candidämie (eine bestimmte Pilzinfektion mit *Candida* spp.) bei nicht neutropenischen Patienten (Patienten, bei denen die Anzahl weißer Blutkörperchen nicht ungewöhnlich niedrig ist)
- schweren invasiven *Candida*-Infektionen, wenn der Pilz resistent gegen Fluconazol (ein anderes Arzneimittel gegen Pilzkrankungen) ist
- schweren Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Scedosporium* spp. oder *Fusarium* spp. (2 verschiedene Pilzarten)

VFEND ist für Patienten mit sich verschlimmernden, möglicherweise lebensbedrohlichen Pilzinfektionen vorgesehen.

Vorbeugung von Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten nach Knochenmarktransplantation.

Dieses Arzneimittel darf nur unter ärztlicher Aufsicht eingenommen werden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VFEND beachten?**

**VFEND darf nicht eingenommen werden,**

wenn Sie allergisch gegen Voriconazol oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Bitte informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder pflanzliche Arzneimittel handelt.

Im Folgenden sind die Arzneimittel aufgeführt, die nicht während der VFEND-Behandlung angewendet werden dürfen:

- Terfenadin (gegen Allergien)
- Astemizol (gegen Allergien)
- Cisaprid (gegen Magenstörungen)
- Pimozid (zur Behandlung von psychischen Erkrankungen)
- Chinidin (gegen Herzrhythmusstörungen)
- Ivabradin (gegen Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz)
- Rifampicin (gegen Tuberkulose)
- Efavirenz (gegen HIV) in Dosen von einmal täglich 400 mg und mehr
- Carbamazepin (gegen Krampfanfälle)
- Phenobarbital (gegen schwere Schlaflosigkeit und Krampfanfälle)
- Ergot-Alkaloide (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin; gegen Migräne)
- Sirolimus (für Transplantationspatienten)
- Ritonavir (gegen HIV) in einer Dosierung von zweimal täglich 400 mg und mehr
- Johanniskraut (pflanzliches Mittel)
- Naloxegol (zur Behandlung von Verstopfung, die insbesondere von bestimmten Schmerzmedikamenten, sogenannten Opioiden [z. B. Morphin, Oxycodon, Fentanyl, Tramadol, Kodein], ausgelöst wird)
- Tolvaptan (zur Behandlung von Hyponatriämie [niedriger Natriumgehalt im Blut] oder zur Verlangsamung der Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung)
- Lurasidon (zur Behandlung von Depression)
- Venetoclax (zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie-CLL)

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Vor der Behandlung mit VFEND informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn:

- Sie eine allergische Reaktion gegenüber anderen Azolen hatten.
- Sie an einer Lebererkrankung leiden oder früher einmal gelitten haben. Wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis von VFEND verschreiben. Ihr Arzt sollte außerdem während einer Behandlung mit VFEND Ihre Leberfunktion durch Blutuntersuchungen überwachen.
- Sie bekanntermaßen an einer Herzmuskelerkrankung oder unregelmäßigem oder verlangsamtem Herzschlag leiden oder eine Auffälligkeit im Elektrokardiogramm (EKG) haben, die „Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit“ genannt wird.

Meiden Sie während der Behandlung jegliches Sonnenlicht und starke Sonnenbestrahlung. Es ist wichtig, dass Sie die der Sonne ausgesetzten Hautflächen bedecken und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) benutzen, da eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut für die UV-Strahlung der Sonne möglich ist. Diese Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Kinder.

Während der Behandlung mit VFEND:

- Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn Sie Folgendes bekommen:
  - Sonnenbrand
  - starken Hautausschlag oder Blasenbildung
  - Knochenschmerzen

Sollten Sie Hautprobleme wie die hier beschriebenen entwickeln, überweist Ihr Arzt Sie möglicherweise an einen Hautarzt. Dieser könnte nach einer Beratung entscheiden, dass es für Sie

wichtig ist, sich regelmäßig bei ihm vorzustellen. Es besteht ein geringes Risiko, dass sich bei längerer Anwendung von VFEND Hautkrebs entwickeln könnte.

Wenn Sie Anzeichen einer „Nebenniereninsuffizienz“ entwickeln, bei der die Nebennieren keine ausreichenden Mengen bestimmter Steroidhormone, wie beispielsweise Cortisol, bilden und die zu Symptomen wie chronischer oder lang anhaltender Müdigkeit, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Abdominalschmerz führen kann, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen eines „Cushing-Syndroms“ entwickeln, bei dem der Körper zu viel des Hormons Cortisol produziert und das zu folgenden Symptomen führen kann: Gewichtszunahme, Fettansammlung zwischen den Schultern („Stiernacken“), rundes Gesicht („Vollmondgesicht“), Verdunkelung der Haut an Bauch, Oberschenkeln, Brüsten und Armen, dünne Haut, Neigung zu Blutergüssen, erhöhter Blutzuckerspiegel, übermäßiger Haarwuchs und übermäßiges Schwitzen.

Ihr Arzt sollte während der Behandlung durch Blutuntersuchungen Ihre Leber- und Nierenfunktion überwachen.

### **Kinder und Jugendliche**

VFEND darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

### **Einnahme von VFEND zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von VFEND beeinträchtigen, wenn sie gleichzeitig angewendet werden, oder VFEND kann deren Wirkung beeinträchtigen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie die folgenden Arzneimittel anwenden, da eine gleichzeitige Behandlung mit VFEND möglichst vermieden werden sollte:

- Ritonavir (gegen HIV) in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg
- Glasdegib (zur Behandlung von Krebs) – Wenn Sie beide Arzneimittel anwenden müssen, wird Ihr Arzt Ihren Herzrhythmus regelmäßig überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie eines der beiden folgenden Arzneimittel einnehmen, da die gleichzeitige Behandlung mit VFEND wenn möglich vermieden werden sollte und eine Dosisanpassung von Voriconazol notwendig werden kann:

- Rifabutin (gegen Tuberkulose). Wenn Sie bereits mit Rifabutin behandelt werden, müssen Ihr Blutbild und die Nebenwirkungen von Rifabutin überwacht werden.
- Phenytoin (gegen Epilepsie). Wenn Sie bereits mit Phenytoin behandelt werden, ist während der Behandlung mit VFEND eine Überwachung der Phenytoin-Konzentration im Blut und gegebenenfalls eine Dosisanpassung notwendig.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da eine Dosisanpassung oder Kontrolluntersuchungen notwendig werden können, um sicherzustellen, dass diese Arzneimittel und/ oder VFEND immer noch die gewünschte Wirkung haben:

- Warfarin und andere Antikoagulanzen (z. B. Phenprocoumon, Acenocoumarol; blutgerinnungshemmende Arzneimittel)
- Ciclosporin (für Transplantationspatienten)
- Tacrolimus (für Transplantationspatienten)
- Sulfonylharnstoffe (z. B. Tolbutamid, Glipizid oder Glyburid) (zur Behandlung von Diabetes)
- Statine (z. B. Atorvastatin, Simvastatin) (cholesterinsenkende Arzneimittel)

- Benzodiazepine (z. B. Midazolam, Triazolam) (gegen schwere Schlafstörungen und Stress)
- Omeprazol (gegen Magen-Darm-Geschwüre)
- orale Kontrazeptiva („Pille“; wenn Sie VFEND zusammen mit oralen Kontrazeptiva anwenden, können Sie Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit oder Zyklusstörungen, bekommen)
- Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) (zur Behandlung von Krebs)
- Tyrosinkinasehemmer (z. B. Axitinib, Bosutinib, Cabozantinib, Ceritinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dasatinib, Nilotinib, Sunitinib, Ibrutinib, Ribociclib) (zur Behandlung von Krebs)
- Tretinoin (zur Behandlung von Leukämie)
- Indinavir und andere HIV-Protease-Hemmer (zur HIV-Behandlung)
- nichtnukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Efavirenz, Delavirdin, Nevirapin) (zur Behandlung von HIV) (bestimmte Dosierungen von Efavirenz können NICHT zusammen mit VFEND eingenommen werden)
- Methadon (zur Behandlung einer Heroinabhängigkeit)
- Alfentanil, Fentanyl und andere kurz wirksame Opiate wie z. B. Sufentanil (Schmerzmittel bei Operationen)
- Oxycodon und andere lang wirksame Opiate wie z. B. Hydrocodon (gegen mäßige bis schwere Schmerzen)
- nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (z. B. Ibuprofen, Diclofenac) (zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen)
- Fluconazol (bei Pilzinfektionen)
- Everolimus (zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs und bei Patienten nach einer Organtransplantation)
- Letemovir (zur Vorbeugung einer Cytomegalievirus [CMV]-Erkrankung nach Knochenmarktransplantation)
- Ivacaftor (zur Behandlung von Mukoviszidose)

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

VFEND darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn dies von Ihrem Arzt verordnet wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Empfängnisverhütung betreiben. Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit VFEND schwanger werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

VFEND kann zu verschwommenem Sehen oder unangenehmer Lichtüberempfindlichkeit führen. Sie sollen bei Auftreten dieser Symptome nicht Auto fahren und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen. Verständigen Sie Ihren Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.

### **VFEND enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie VFEND daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn dieser Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **VFEND enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 50-mg-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 200-mg-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist VFEND einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei

Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Dosierung nach Ihrem Körpergewicht und der Art Ihrer Infektion bestimmen.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene (einschließlich älterer Patienten) ist:

	<b>Tabletten</b>	
	Patienten ab 40 kg Körpergewicht	Patienten unter 40 kg Körpergewicht
<b>Dosis in den ersten 24 Stunden</b> (Anfangsdosis)	400 mg alle 12 Stunden in den ersten 24 Stunden	200 mg alle 12 Stunden in den ersten 24 Stunden
<b>Dosis nach den ersten 24 Stunden</b> (Erhaltungsdosis)	200 mg zweimal täglich	100 mg zweimal täglich

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt die Tagesdosis auf 300 mg zweimal täglich erhöhen.

Wenn Sie eine leichte bis mäßige Leberzirrhose haben, kann es sein, dass sich Ihr Arzt dazu entscheidet, die Dosis zu verringern.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche ist:

	<b>Tabletten</b>	
	Kinder von 2 bis unter 12 Jahre und Jugendliche im Alter von 12 bis 14 Jahre, die weniger als 50 kg wiegen	Jugendliche im Alter von 12 bis 14 Jahre, die über 50 kg wiegen; alle Jugendliche über 14 Jahre
<b>Dosis in den ersten 24 Stunden</b> (Anfangsdosis)	Ihre Behandlung wird als Infusion begonnen werden.	400 mg alle 12 Stunden in den ersten 24 Stunden
<b>Dosis nach den ersten 24 Stunden</b> (Erhaltungsdosis)	9 mg/kg zweimal täglich (maximal 350 mg zweimal täglich)	200 mg zweimal täglich

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt die Tagesdosis erhöhen oder reduzieren.

- Die Tabletten dürfen nur angewendet werden, wenn das Kind Tabletten schlucken kann.

Nehmen Sie Ihre Tabletten mindestens 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach einer Mahlzeit ein. Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut mit ausreichend Wasser.

Falls Sie oder Ihr Kind VFEND zur Vorbeugung von Pilzinfektionen einnehmen und behandlungsbedingte Nebenwirkungen entwickeln, kann es sein, dass Ihr Arzt die Anwendung von VFEND abbricht.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von VFEND eingenommen haben, als Sie sollten**

Falls Sie mehr Tabletten als verordnet eingenommen haben (oder falls ein Dritter Ihre Tabletten eingenommen hat), verständigen Sie sofort einen Arzt oder wenden Sie sich unverzüglich an die Notfallambulanz des nächsten Krankenhauses. Nehmen Sie Ihre VFEND-Tablettenpackung mit. Wenn Sie eine größere Menge von VFEND einnehmen, als Sie sollten, können Sie eine ungewöhnliche Lichtüberempfindlichkeit entwickeln.

### **Wenn Sie die Einnahme von VFEND vergessen haben**

Es ist wichtig, dass Sie Ihre VFEND Filmtabletten regelmäßig, d. h. täglich zur gleichen Uhrzeit, einnehmen. Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

### **Wenn Sie die Einnahme von VFEND abbrechen**

Es ist bekannt, dass die vorschriftsmäßige Einnahme der Tabletten zu den vorgesehenen Zeiten die Wirksamkeit des Arzneimittels wesentlich verbessert. Nehmen Sie deshalb VFEND regelmäßig und entsprechend den oben genannten Anweisungen ein, soweit nicht Ihr Arzt die Behandlung beendet.

Nehmen Sie VFEND regelmäßig ein, bis Ihr Arzt die Therapie beendet. Beenden Sie die Behandlung nicht vorzeitig, da sonst vielleicht Ihre Infektion noch nicht vollständig geheilt ist. Patienten mit einer Abwehrschwäche oder Patienten mit einer schwer behandelbaren Infektion benötigen unter Umständen zur Vermeidung einer erneuten Infektion eine Langzeitbehandlung.

Wenn der Arzt Ihre Behandlung mit VFEND beendet, sollte dies keine Auswirkungen auf Sie haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Falls Nebenwirkungen auftreten, sind diese zumeist leichter und vorübergehender Art. Dennoch können manche Nebenwirkungen schwerwiegend und behandlungsbedürftig sein.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen – Brechen Sie die Anwendung von VFEND ab und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf**

- Hautausschlag
- Gelbsucht, veränderte Leberfunktionstests
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)

### **Weitere Nebenwirkungen**

Sehr häufig: bei mehr als 1 von 10 Behandelten

- Sehverschlechterung (einschließlich verschwommenen Sehens, Farbenfehlsichtigkeiten, Überempfindlichkeit der Augen gegenüber Licht, Farbenblindheit, Augenerkrankung, Farbsäumen, Nachtblindheit, verschobenen Sehens, Sehen von Blitzen, visueller Aura, reduzierter Sehschärfe, visuellen Leuchtens, teilweisen Verlusts des normalen Gesichtsfelds, Flecken vor den Augen)
- Fieber
- Hautausschlag
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Kopfschmerzen
- Schwellung der Gliedmaßen
- Magenschmerzen
- Atemnot
- Erhöhte Leberenzyme

Häufig: bei bis zu 1 von 10 Behandelten

- Nasennebenhöhlenentzündung, Zahnfleischentzündung, Schüttelfrost, Schwächegefühl

- verringerte Anzahl, teilweise schwerwiegend, von bestimmten roten (kann mit dem Immunsystem zusammenhängen) und/ oder weißen Blutzellen (zum Teil mit Fieber einhergehend), verringerte Anzahl von Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen
- niedriger Blutzuckerwert, niedriger Kaliumwert im Blut, niedriger Natriumwert im Blut
- Ängstlichkeit, Depressionen, Verwirrtheit, Unruhe, Schlaflosigkeit, Halluzinationen
- Krampfanfälle, Zittern oder unkontrollierte Muskelbewegungen, Kribbeln oder anomale Hautempfindungen, erhöhte Muskelspannung, Schläfrigkeit, Benommenheit
- Augenblutung
- Herzrhythmusstörungen einschließlich sehr schneller Herzschlag, sehr langsamer Herzschlag, Ohnmachtsanfälle
- niedriger Blutdruck, Venenentzündungen, die mit der Bildung eines Blutgerinnsels einhergehen können
- akute Atemnot, Brustschmerzen, Anschwellen des Gesichts (Mund, Lippen und um die Augen), Flüssigkeitsansammlung in der Lunge
- Verstopfung, Oberbauchbeschwerden, Entzündung der Lippen
- Gelbsucht, Leberentzündung und Leberschaden
- Hautausschlag, der sich bis zu einer starken Blasenbildung und Hautablösung weiterentwickeln kann, und durch ein flaches, rotes Areal charakterisiert ist, das von kleinen zusammenfließenden Bläschen bedeckt ist, Hautrötung
- Juckreiz
- Haarausfall
- Rückenschmerzen
- Einschränkung der Nierenfunktion, Blut im Urin, veränderte Nierenfunktionstests

Gelegentlich: bei bis zu 1 von 100 Behandelten

- grippeartige Symptome, Reizung und Entzündung des Magen-Darm-Trakts, Entzündung des Magen-Darm-Traktes mit antibiotika-assoziiertem Durchfall, Entzündung von Lymphgefäßen
- Entzündung des dünnen Gewebes, das die Innenwand des Abdomens auskleidet und das abdominale Organ bedeckt
- vergrößerte Lymphknoten (manchmal auch schmerzhaft), Knochenmarkversagen, Eosinophilenzahl erhöht
- Funktionseinschränkung der Nebennierenrinde, Unterfunktion der Schilddrüse
- Störung der Gehirnfunktion, Parkinson-ähnliche Symptome, Nervenschäden, die sich als Taubheitsgefühl, Schmerzen, Kribbeln oder Brennen in den Händen oder den Füßen äußern können
- Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen
- Hirnschwellung
- Doppeltsehen, schwerwiegende Beeinträchtigungen des Auges einschließlich Schmerzen und Reizungen der Augen und Augenlider, anormale Augenbewegungen, Schädigung des Sehnervs, was sich als Sehstörungen und Papillenschwellung äußern kann
- verminderte Empfindsamkeit für Berührungsreize
- Geschmacksstörungen
- Hörstörungen, Ohrenklingeln, Schwindel
- Entzündung bestimmter innerer Organe (Bauchspeicheldrüse und Zwölffingerdarm), Anschwellen und Entzündung der Zunge
- vergrößerte Leber, Leberversagen, Erkrankung der Gallenblase, Gallensteine
- Gelenkentzündung, Entzündung unter der Haut liegender Venen, die mit der Bildung eines Blutgerinnsels einhergehen kann
- Nierenentzündung, Eiweiß im Urin, Schädigung der Niere
- sehr schnelle Herzfrequenz oder überschlagende Herzschläge, gelegentlich mit unregelmäßigen elektrischen Impulsen
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
- Cholesterin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht
- allergische Hautreaktionen (manchmal auch schwere) einschließlich einer lebensbedrohlichen Hauterkrankung mit schmerzhaften Blasen und wunden Stellen der Haut und Schleimhäute, besonders im Mund, Entzündung der Haut, Nesselsucht, Sonnenbrand oder schwere

Hautreaktionen nach Einwirkung von Licht oder Sonnenstrahlen, Hautrötung und -reizung, rote oder purpurfarbene Hautverfärbung, die durch eine verringerte Anzahl der Blutplättchen verursacht werden kann, Hautausschlag (Ekzem)

- Reaktion an der Infusionsstelle
- allergische Reaktion oder überschießende Immunantwort

Selten: bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten

- Überfunktion der Schilddrüse
- Verschlechterung der Gehirnfunktion als schwere Komplikation der Lebererkrankung
- Verlust fast aller Fasern des Sehnervs, Schlieren auf der Augenhornhaut, unwillkürliche Augenbewegungen
- bullöse Photosensitivität
- eine Störung, bei der das körpereigene Immunsystem einen Teil des peripheren Nervensystems angreift
- Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen (manchmal lebensbedrohlich)
- lebensbedrohliche allergische Reaktion
- Störung der Blutgerinnung
- allergische Hautreaktionen (manchmal auch schwere), einschließlich schnellen Anschwellens der Haut (Ödem), des subkutanen Gewebes, der Mukosa und der Submukosa, juckenden oder wunden Flecken von verdickter, geröteter Haut mit silbrigen Hautschuppen, Reizung der Haut und Schleimhäute, lebensbedrohliche Hauterkrankung, bei der sich große Teile der Epidermis (der äußersten Schicht der Haut) von den unteren Schichten ablösen
- kleine trockene und schuppige Hautflecken, die bisweilen verdickt und mit Spitzen oder „Hörnern“ versehen sein können

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

- Sommersprossen und Pigmentflecken

Weitere wesentliche Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit, die Sie Ihrem Arzt jedoch unmittelbar melden sollten:

- Hautkrebs
- Entzündung von Gewebe, das den Knochen umgibt
- rote, schuppige Flecken oder ringförmige Hautläsionen, die ein Symptom der Autoimmunerkrankung kutaner Lupus erythematoses sein können

Da VFEND bekanntermaßen die Leber- und Nierenfunktion beeinträchtigt, sollte Ihr Arzt durch Blutuntersuchungen Ihre Leber- und Nierenfunktion überwachen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Magenschmerzen haben oder wenn sich die Beschaffenheit Ihres Stuhls verändert hat.

Bei Patienten, die VFEND über lange Zeiträume erhalten haben, gab es Berichte über Hautkrebs.

Sonnenbrand oder schwere Hautreaktionen nach Einwirkung von Licht oder Sonnenstrahlen traten bei Kindern häufiger auf. Falls bei Ihnen oder bei Ihrem Kind Hauterkrankungen auftreten, kann es sein, dass Ihr Arzt Sie zu einem Dermatologen überweist, der, nachdem Sie ihn aufgesucht haben, möglicherweise entscheidet, dass Sie oder Ihr Kind regelmäßige dermatologische Kontrollen benötigen. Auch erhöhte Leberenzyme wurden häufiger bei Kindern beobachtet.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen fortbestehen oder störend sind.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.



## 5. Wie ist VFEND aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was VFEND enthält

- Der Wirkstoff ist Voriconazol. 1 Tablette enthält entweder 50 mg Voriconazol (bei VFEND 50 mg Filmtabletten) oder 200 mg Voriconazol (bei VFEND 200 mg Filmtabletten).
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Croscarmellose-Natrium, Povidon und Magnesiumstearat im Tablettkern sowie Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat und Triacetin im Filmüberzug (siehe Abschnitt 2, VFEND 50-mg-Filmtabletten bzw. VFEND 200-mg-Filmtabletten enthalten Lactose und Natrium).

### Wie VFEND aussieht und Inhalt der Packung

VFEND 50 mg Filmtabletten sind weiß bis weißlich und rund. Auf der einen Seite ist „Pfizer“ und auf der anderen „VOR50“ aufgeprägt.

VFEND 200 mg Filmtabletten sind weiß bis weißlich und kapselförmig. Auf der einen Seite ist „Pfizer“ und auf der anderen „VOR200“ aufgeprägt.

VFEND 50 mg Filmtabletten und VFEND 200 mg Filmtabletten gibt es in Packungen mit 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

### Hersteller

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen  
Deutschland

Pfizer Italia S.r.l.  
Località Marino del Tronto  
63100 Ascoli Piceno (AP)  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België /Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS Tlf:  
+45 44 20 11 00

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.,  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel : +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:  
+43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 214 235 500

**România**  
Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)152 11 400

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 5505 2000

**Κύπρος**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }**

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### VFEND 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Voriconazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist VFEND und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VFEND beachten?
3. Wie ist VFEND anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VFEND aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist VFEND und wofür wird es angewendet?

VFEND enthält den Wirkstoff Voriconazol. VFEND ist ein Arzneimittel gegen Pilzkrankungen. Es wirkt durch Abtötung bzw. Hemmung des Wachstums der Pilze, die Infektionen verursachen.

Es wird angewendet zur Behandlung von Patienten (Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren) mit:

- invasiver Aspergillose (eine bestimmte Pilzinfektion mit *Aspergillus* spp.)
- Candidämie (eine bestimmte Pilzinfektion mit *Candida* spp.) bei nicht neutropenischen Patienten (Patienten, bei denen die Anzahl weißer Blutkörperchen nicht ungewöhnlich niedrig ist)
- schweren invasiven *Candida*-Infektionen, wenn der Pilz resistent gegen Fluconazol (ein anderes Arzneimittel gegen Pilzkrankungen) ist
- schweren Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Scedosporium* spp. oder *Fusarium* spp. (2 verschiedene Pilzarten)

VFEND ist für Patienten mit sich verschlimmernden, möglicherweise lebensbedrohlichen Pilzinfektionen vorgesehen.

Vorbeugung von Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten nach Knochenmarktransplantation.

Dieses Arzneimittel darf nur unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von VFEND beachten?

**VFEND darf nicht angewendet werden,**

wenn Sie allergisch gegen den in Abschnitt 6 genannten Wirkstoff Voriconazol oder Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether sind.

Bitte informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder pflanzliche Arzneimittel handelt.

Im Folgenden sind die Arzneimittel aufgeführt, die nicht während der VFEND-Behandlung angewendet werden dürfen:

- Terfenadin (gegen Allergien)
- Astemizol (gegen Allergien)
- Cisaprid (gegen Magenstörungen)
- Pimozid (zur Behandlung von psychischen Erkrankungen)
- Chinidin (gegen Herzrhythmusstörungen)
- Ivabradin (gegen Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz)
- Rifampicin (gegen Tuberkulose)
- Efavirenz (gegen HIV) in Dosen von einmal täglich 400 mg und mehr
- Carbamazepin (gegen Krampfanfälle)
- Phenobarbital (gegen schwere Schlaflosigkeit und Krampfanfälle)
- Ergot-Alkaloide (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin; gegen Migräne)
- Sirolimus (für Transplantationspatienten)
- Ritonavir (gegen HIV) in einer Dosierung von zweimal täglich 400 mg und mehr
- Johanniskraut (pflanzliches Mittel)
- Naloxegol (zur Behandlung von Verstopfung, die insbesondere von bestimmten Schmerzmedikamenten, sogenannten Opioiden [z. B. Morphin, Oxycodon, Fentanyl, Tramadol, Kodein], ausgelöst wird)
- Tolvaptan (zur Behandlung von Hyponatriämie [niedriger Natriumgehalt im Blut] oder zur Verlangsamung der Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung)
- Lurasidon (zur Behandlung von Depression)
- Venetoclax (zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie-CLL)

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Vor der Behandlung mit VFEND informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn:

- Sie eine allergische Reaktion gegenüber anderen Azolen hatten.
- Sie an einer Lebererkrankung leiden oder früher einmal gelitten haben. Wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis von VFEND verschreiben. Ihr Arzt sollte außerdem während einer Behandlung mit VFEND Ihre Leberfunktion durch Blutuntersuchungen überwachen.
- Sie bekanntermaßen an einer Herzmuskelerkrankung oder unregelmäßigem oder verlangsamtem Herzschlag leiden oder eine Auffälligkeit im Elektrokardiogramm (EKG) haben, die „Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit“ genannt wird.

Meiden Sie während der Behandlung jegliches Sonnenlicht und starke Sonnenbestrahlung. Es ist wichtig, dass Sie die der Sonne ausgesetzten Hautflächen bedecken und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) benutzen, da eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut für die UV-Strahlung der Sonne möglich ist. Diese Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Kinder.

Während der Behandlung mit VFEND:

- Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn Sie Folgendes bekommen:
  - Sonnenbrand
  - starken Hautausschlag oder Blasenbildung
  - Knochenschmerzen

Sollten Sie Hautprobleme wie die hier beschriebenen entwickeln, überweist Ihr Arzt Sie möglicherweise an einen Hautarzt. Dieser könnte nach einer Beratung entscheiden, dass es für Sie wichtig ist, sich regelmäßig bei ihm vorzustellen. Es besteht ein geringes Risiko, dass sich bei längerer Anwendung von VFEND Hautkrebs entwickeln könnte.

Wenn Sie Anzeichen einer „Nebenniereninsuffizienz“ entwickeln, bei der die Nebennieren keine ausreichenden Mengen bestimmter Steroidhormone, wie beispielsweise Cortisol, bilden und die zu Symptomen wie chronischer oder lang anhaltender Müdigkeit, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Abdominalschmerz führen kann, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen eines „Cushing-Syndroms“ entwickeln, bei dem der Körper zu viel des Hormons Cortisol produziert und das zu folgenden Symptomen führen kann: Gewichtszunahme, Fettansammlung zwischen den Schultern („Stiernacken“), rundes Gesicht („Vollmondgesicht“), Verdunkelung der Haut an Bauch, Oberschenkeln, Brüsten und Armen, dünne Haut, Neigung zu Blutergüssen, erhöhter Blutzuckerspiegel, übermäßiger Haarwuchs und übermäßiges Schwitzen.

Ihr Arzt sollte während der Behandlung durch Blutuntersuchungen Ihre Leber- und Nierenfunktion überwachen.

### **Kinder und Jugendliche**

VFEND darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

### **Anwendung von VFEND zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von VFEND beeinträchtigen, wenn sie gleichzeitig angewendet werden, oder VFEND kann deren Wirkung beeinträchtigen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie die folgenden Arzneimittel anwenden, da eine gleichzeitige Behandlung mit VFEND möglichst vermieden werden sollte:

- Ritonavir (gegen HIV) in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg
- Glasdegib (zur Behandlung von Krebs) – Wenn Sie beide Arzneimittel anwenden müssen, wird Ihr Arzt Ihren Herzrhythmus regelmäßig überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie eines der beiden folgenden Arzneimittel einnehmen, da die gleichzeitige Behandlung mit VFEND wenn möglich vermieden werden sollte und eine Dosisanpassung von Voriconazol notwendig werden kann:

- Rifabutin (gegen Tuberkulose). Wenn Sie bereits mit Rifabutin behandelt werden, müssen Ihr Blutbild und die Nebenwirkungen von Rifabutin überwacht werden.
- Phenytoin (gegen Epilepsie). Wenn Sie bereits mit Phenytoin behandelt werden, ist während der Behandlung mit VFEND eine Überwachung der Phenytoin-Konzentration im Blut und gegebenenfalls eine Dosisanpassung notwendig.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da eine Dosisanpassung oder Kontrolluntersuchungen notwendig werden können, um sicherzustellen, dass diese Arzneimittel und/ oder VFEND immer noch die gewünschte Wirkung haben:

- Warfarin und andere Antikoagulanzen (z. B. Phenprocoumon, Acenocoumarol; blutgerinnungshemmende Arzneimittel)
- Ciclosporin (für Transplantationspatienten)
- Tacrolimus (für Transplantationspatienten)
- Sulfonylharnstoffe (z. B. Tolbutamid, Glipizid oder Glyburid) (zur Behandlung von Diabetes)
- Statine (z. B. Atorvastatin, Simvastatin) (cholesterinsenkende Arzneimittel)
- Benzodiazepine (z. B. Midazolam, Triazolam) (gegen schwere Schlafstörungen und Stress)
- Omeprazol (gegen Magen-Darm-Geschwüre)

- orale Kontrazeptiva („Pille“; wenn Sie VFEND zusammen mit oralen Kontrazeptiva anwenden, können Sie Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit oder Zyklusstörungen, bekommen)
- Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) (zur Behandlung von Krebs)
- Tyrosinkinasehemmer (z. B. Axitinib, Bosutinib, Cabozantinib, Ceritinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dasatinib, Nilotinib, Sunitinib, Ibrutinib, Ribociclib) (zur Behandlung von Krebs)
- Tretinoin (zur Behandlung von Leukämie)
- Indinavir und andere HIV-Protease-Hemmer (zur HIV-Behandlung)
- nichtnukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Efavirenz, Delavirdin, Nevirapin) (zur Behandlung von HIV) (bestimmte Dosierungen von Efavirenz können NICHT zusammen mit VFEND eingenommen werden)
- Methadon (zur Behandlung einer Heroinabhängigkeit)
- Alfentanil, Fentanyl und andere kurz wirksame Opiate wie z. B. Sufentanil (Schmerzmittel bei Operationen)
- Oxycodon und andere lang wirksame Opiate wie z. B. Hydrocodon (gegen mäßige bis schwere Schmerzen)
- nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (z. B. Ibuprofen, Diclofenac) (zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen)
- Fluconazol (bei Pilzinfektionen)
- Everolimus (zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs und bei Patienten nach einer Organtransplantation)
- Letemovir (zur Vorbeugung einer Cytomegalievirus [CMV]-Erkrankung nach Knochenmarktransplantation)
- Ivacaftor (zur Behandlung von Mukoviszidose)

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

VFEND darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn dies von Ihrem Arzt verordnet wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Empfängnisverhütung betreiben. Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit VFEND schwanger werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

VFEND kann zu verschwommenem Sehen oder unangenehmer Lichtüberempfindlichkeit führen. Sie sollen bei Auftreten dieser Symptome nicht Auto fahren und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen. Verständigen Sie Ihren Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.

### **VFEND enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 221 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 11 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **VFEND enthält Cyclodextrine**

Dieses Arzneimittel enthält 3.200 mg Cyclodextrine pro Durchstechflasche entsprechend 160 mg/ml nach Rekonstitution in 20 ml. Wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

## **3. Wie ist VFEND anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Dosierung nach Ihrem Körpergewicht und der Art Ihrer Infektion bestimmen.

Ihr Arzt kann die Dosierung in Abhängigkeit von Ihrer Erkrankung ändern.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene (einschließlich älterer Patienten) ist:

	<b>Infusion</b>
<b>Dosis in den ersten 24 Stunden</b> (Anfangsdosis)	6 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden in den ersten 24 Stunden
<b>Dosis nach den ersten 24 Stunden</b> (Erhaltungsdosis)	4 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt die Tagesdosis auf 3 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich reduzieren.

Wenn Sie eine leichte bis mäßige Leberzirrhose haben, kann es sein, dass sich Ihr Arzt dazu entscheidet, die Dosis zu verringern.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche ist:

	<b>Infusion</b>	
	Kinder von 2 bis unter 12 Jahre und Jugendliche im Alter von 12 bis 14 Jahre, die weniger als 50 kg wiegen	Jugendliche im Alter von 12 bis 14 Jahre, die über 50 kg wiegen; alle Jugendliche über 14 Jahre
<b>Dosis in den ersten 24 Stunden</b> (Anfangsdosis)	9 mg/kg alle 12 Stunden in den ersten 24 Stunden	6 mg/kg alle 12 Stunden in den ersten 24 Stunden
<b>Dosis nach den ersten 24 Stunden</b> (Erhaltungsdosis)	8 mg/kg zweimal täglich	4 mg/kg zweimal täglich

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt die Tagesdosis erhöhen oder reduzieren.

VFEND Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung wird von Ihrem Krankenhausapotheker oder dem medizinischen Fachpersonal in der richtigen Konzentration aufgelöst und verdünnt. (Weitere Informationen am Ende dieser Gebrauchsinformation.)

Die Dosis wird Ihnen als intravenöse Infusion (in eine Vene) mit einer maximalen Geschwindigkeit von 3 mg/kg Körpergewicht pro Stunde über einen Zeitraum von 1 bis 3 Stunden verabreicht.

Falls Sie oder Ihr Kind VFEND zur Vorbeugung von Pilzinfektionen einnehmen und behandlungsbedingte Nebenwirkungen entwickeln, kann es sein, dass Ihr Arzt die Anwendung von VFEND abbricht.

### **Wenn die Anwendung von VFEND vergessen wurde**

Da Ihnen dieses Arzneimittel unter besonderer ärztlicher Überwachung verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosis vergessen wird. Dennoch sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker darauf aufmerksam machen, wenn Sie annehmen, dass eine Dosis vergessen wurde.

### **Wenn Sie die Anwendung von VFEND abbrechen**

Ihr Arzt bestimmt die Dauer der Behandlung mit VFEND. Bei Anwendung von VFEND Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung darf die Behandlungsdauer jedoch 6 Monate nicht überschreiten.



Patienten mit einer Abwehrschwäche oder Patienten mit einer schwer behandelbaren Infektion benötigen unter Umständen zur Vermeidung einer erneuten Infektion eine Langzeitbehandlung. Die Behandlung kann von der intravenösen Infusion auf Tabletten umgestellt werden, wenn sich Ihre Erkrankung bessert.

Wenn die Behandlung von Ihrem Arzt beendet wird, sollte dies keine Auswirkungen auf Sie haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Falls Nebenwirkungen auftreten, sind diese zumeist leichter und vorübergehender Art. Dennoch können manche Nebenwirkungen schwerwiegend und behandlungsbedürftig sein.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen – Brechen Sie die Anwendung von VFEND ab und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf**

- Hautausschlag
- Gelbsucht, veränderte Leberfunktionstests
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)

#### **Weitere Nebenwirkungen**

Sehr häufig: bei mehr als 1 von 10 Behandelten

- Sehverschlechterung (einschließlich verschwommenen Sehens, Farbenfehlsichtigkeiten, Überempfindlichkeit der Augen gegenüber Licht, Farbenblindheit, Augenerkrankung, Farbsäumen, Nachtblindheit, verschobenen Sehens, Sehen von Blitzen, visueller Aura, reduzierter Sehschärfe, visuellen Leuchtens, teilweisen Verlusts des normalen Gesichtsfelds, Flecken vor den Augen)
- Fieber
- Hautausschlag
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Kopfschmerzen
- Schwellung der Gliedmaßen
- Magenschmerzen
- Atemnot
- Erhöhte Leberenzyme

Häufig: bei bis zu 1 von 10 Behandelten

- Nasennebenhöhlenentzündung, Zahnfleischentzündung, Schüttelfrost, Schwächegefühl
- verringerte Anzahl, teilweise schwerwiegend, von bestimmten roten (kann mit dem Immunsystem zusammenhängen) und/ oder weißen Blutzellen (zum Teil mit Fieber einhergehend), verringerte Anzahl von Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen
- niedriger Blutzuckerwert, niedriger Kaliumwert im Blut, niedriger Natriumwert im Blut
- Ängstlichkeit, Depressionen, Verwirrtheit, Unruhe, Schlaflosigkeit, Halluzinationen
- Krampfanfälle, Zittern oder unkontrollierte Muskelbewegungen, Kribbeln oder anomale Hautempfindungen, erhöhte Muskelspannung, Schläfrigkeit, Benommenheit
- Augenblutung
- Herzrhythmusstörungen einschließlich sehr schneller Herzschlag, sehr langsamer Herzschlag, Ohnmachtsanfälle

- niedriger Blutdruck, Venenentzündungen, die mit der Bildung eines Blutgerinnsels einhergehen können
- akute Atemnot, Brustschmerzen, Anschwellen des Gesichts (Mund, Lippen und um die Augen), Flüssigkeitsansammlung in der Lunge
- Verstopfung, Oberbauchbeschwerden, Entzündung der Lippen
- Gelbsucht, Leberentzündung und Leberschaden
- Hautausschlag, der sich bis zu einer starken Blasenbildung und Hautablösung weiterentwickeln kann, und durch ein flaches, rotes Areal charakterisiert ist, das von kleinen zusammenfließenden Bläschen bedeckt ist, Hautrötung
- Juckreiz
- Haarausfall
- Rückenschmerzen
- Einschränkung der Nierenfunktion, Blut im Urin, veränderte Nierenfunktionstests

Gelegentlich: bei bis zu 1 von 100 Behandelten

- grippeartige Symptome, Reizung und Entzündung des Magen-Darm-Trakts, Entzündung des Magen-Darm-Traktes mit antibiotika-assoziiertem Durchfall, Entzündung von Lymphgefäßen
- Entzündung des dünnen Gewebes, das die Innenwand des Abdomens auskleidet und das abdominale Organ bedeckt
- vergrößerte Lymphknoten (manchmal auch schmerzhaft), Knochenmarkversagen, Eosinophilenzahl erhöht
- Funktionseinschränkung der Nebennierenrinde, Unterfunktion der Schilddrüse
- Störung der Gehirnfunktion, Parkinson-ähnliche Symptome, Nervenschäden, die sich als Taubheitsgefühl, Schmerzen, Kribbeln oder Brennen in den Händen oder den Füßen äußern können
- Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen
- Hirnschwellung
- Doppeltsehen, schwerwiegende Beeinträchtigungen des Auges einschließlich Schmerzen und Reizungen der Augen und Augenlider, anormale Augenbewegungen, Schädigung des Sehnervs, was sich als Sehstörungen und Papillenschwellung äußern kann
- verminderte Empfindsamkeit für Berührungsreize
- Geschmacksstörungen
- Hörstörungen, Ohrenklingeln, Schwindel
- Entzündung bestimmter innerer Organe (Bauchspeicheldrüse und Zwölffingerdarm), Anschwellen und Entzündung der Zunge
- vergrößerte Leber, Leberversagen, Erkrankung der Gallenblase, Gallensteine
- Gelenkentzündung, Entzündung unter der Haut liegender Venen, die mit der Bildung eines Blutgerinnsels einhergehen kann
- Nierenentzündung, Eiweiß im Urin, Schädigung der Niere
- sehr schnelle Herzfrequenz oder überschlagende Herzschläge, gelegentlich mit unregelmäßigen elektrischen Impulsen
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
- Cholesterin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht
- allergische Hautreaktionen (manchmal auch schwere) einschließlich einer lebensbedrohlichen Hauterkrankung mit schmerzhaften Blasen und wunden Stellen der Haut und Schleimhäute, besonders im Mund, Entzündung der Haut, Nesselsucht, Sonnenbrand oder schwere Hautreaktionen nach Einwirkung von Licht oder Sonnenstrahlen, Hautrötung und -reizung, rote oder purpurfarbene Hautverfärbung, die durch eine verringerte Anzahl der Blutplättchen verursacht werden kann, Hautausschlag (Ekzem)
- Reaktion an der Infusionsstelle
- allergische Reaktion oder überschießende Immunantwort

Selten: bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten

- Überfunktion der Schilddrüse
- Verschlechterung der Gehirnfunktion als schwere Komplikation der Lebererkrankung

- Verlust fast aller Fasern des Sehnervs, Schlieren auf der Augenhornhaut, unwillkürliche Augenbewegungen
- bullöse Photosensitivität
- eine Störung, bei der das körpereigene Immunsystem einen Teil des peripheren Nervensystems angreift
- Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen (manchmal lebensbedrohlich)
- lebensbedrohliche allergische Reaktion
- Störung der Blutgerinnung
- allergische Hautreaktionen (manchmal auch schwere), einschließlich schnellen Anschwellens der Haut (Ödem), des subkutanen Gewebes, der Mukosa und der Submukosa, juckenden oder wunden Flecken von verdickter, geröteter Haut mit silbrigen Hautschuppen, Reizung der Haut und Schleimhäute, lebensbedrohliche Hauterkrankung, bei der sich große Teile der Epidermis (der äußersten Schicht der Haut) von den unteren Schichten ablösen
- kleine trockene und schuppige Hautflecken, die bisweilen verdickt und mit Spitzen oder „Hörnern“ versehen sein können

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

- Sommersprossen und Pigmentflecken

Weitere wesentliche Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit, die Sie Ihrem Arzt jedoch unmittelbar melden sollten:

- Hautkrebs
- Entzündung von Gewebe, das den Knochen umgibt
- rote, schuppige Flecken oder ringförmige Hautläsionen, die ein Symptom der Autoimmunerkrankung kutaner Lupus erythematoses sein können

Bei Anwendung von VFEND als Infusion wurden gelegentlich bestimmte Reaktionen (einschließlich Hitzewallungen, Fieber, Schweißausbrüche, erhöhter Herzfrequenz und Kurzatmigkeit) beobachtet. Im Falle einer solchen Reaktion wird Ihr Arzt möglicherweise die Infusion unterbrechen.

Da VFEND bekanntermaßen die Leber- und Nierenfunktion beeinträchtigt, sollte Ihr Arzt durch Blutuntersuchungen Ihre Leber- und Nierenfunktion überwachen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Magenschmerzen haben oder wenn sich die Beschaffenheit Ihres Stuhls verändert hat.

Bei Patienten, die VFEND über lange Zeiträume erhalten haben, gab es Berichte über Hautkrebs. Sonnenbrand oder schwere Hautreaktionen nach Einwirkung von Licht oder Sonnenstrahlen traten bei Kindern häufiger auf. Falls bei Ihnen oder bei Ihrem Kind Hauterkrankungen auftreten, kann es sein, dass Ihr Arzt Sie zu einem Dermatologen überweist, der, nachdem Sie ihn aufgesucht haben, möglicherweise entscheidet, dass Sie oder Ihr Kind regelmäßige dermatologische Kontrollen benötigen. Auch erhöhte Leberenzyme wurden häufiger bei Kindern beobachtet.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen fortbestehen oder störend sind.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist VFEND aufzubewahren?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

VFEND sollte sofort nach Auflösen des Pulvers angewendet werden, könnte aber, falls erforderlich, bis zu 24 Stunden bei 2 bis 8 °C im Kühlschrank aufbewahrt werden. Das aufgelöste Pulver muss vor der Infusion mit einer geeigneten Infusionslösung verdünnt werden (weitere Informationen am Ende dieser Gebrauchsinformation).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was VFEND enthält**

- Der Wirkstoff ist Voriconazol.
- Der sonstige Bestandteil ist Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (siehe Abschnitt 2, VFEND 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Cyclodextrin und Natrium).

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol, was nach Auflösung durch Ihren Krankenhausapotheker oder das medizinische Fachpersonal gemäß Anweisung 10 mg/ml ergibt (siehe Informationen am Ende der Gebrauchsinformation).

### **Wie VFEND aussieht und Inhalt der Packung**

VFEND ist als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in Durchstechflaschen aus Glas zur Einmalgabe erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

### **Hersteller**

Fareva Amboise  
Zone Industrielle  
29 route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België /Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

**Česká republika**

Pfizer, spol. s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**

Pfizer ApS Tlf:  
+45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.,  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel : +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:  
+43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 214 235 500

**România**

Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)152 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 5505 2000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }**

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

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

#### Informationen zur Auflösung und Verdünnung

- VFEND Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung muss zuerst entweder mit 19 ml Wasser für Injektionszwecke oder mit 19 ml einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung aufgelöst werden, um ein entnehmbares Gesamtvolumen von 20 ml klarem Konzentrat mit 10 mg/ml Voriconazol zu erhalten.
- Die VFEND-Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn das Lösungsmittel nicht durch das Vakuum in die Durchstechflasche eingesogen wird.
- Es wird die Benutzung einer nicht automatischen 20-ml-Standardspritze empfohlen, damit die exakte Menge (19,0 ml) an Wasser für Injektionszwecke oder an einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung zugegeben wird.
- Zur Anwendung wird das erforderliche Volumen des hergestellten Konzentrats einer geeigneten Infusionslösung (siehe unten) hinzugefügt, sodass sich eine Voriconazol-Lösung mit 0,5 bis 5 mg/ml ergibt.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Einmalgebrauch bestimmt, verbleibende Reste der Lösung sollten verworfen werden und nur eine klare Lösung ohne Trübung sollte verabreicht werden.
- Nicht als Bolus injizieren.
- Zu Aufbewahrungshinweisen, siehe Abschnitt 5. „Wie ist VFEND aufzubewahren?“

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

Körpergewicht (kg)	Benötigtes Volumen von VFEND-Konzentrat (10 mg/ml) für:				
	3 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	4 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	6 mg/kg (Anzahl Durchstechflaschen)	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)	-	-

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

### **Kompatible Infusionslösungen**

Das aufgelöste Pulver kann verdünnt werden mit:

9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Infusion  
Ringer-Lactatlösung zur intravenösen Infusion  
5%iger Glucose-Ringer-Lactatlösung zur intravenösen Infusion  
5%iger Glucoselösung in 0,45%iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion  
5%iger Glucoselösung zur intravenösen Infusion  
5%iger Glucoselösung in 20 mEq Kaliumchloridlösung zur intravenösen Infusion  
0,45%iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion  
5%iger Glucoselösung in 0,9%iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion

Zur Kompatibilität von VFEND mit anderen als den oben genannten spezifischen Lösungsmitteln bzw. den unten unter „Inkompatibilitäten“ aufgeführten Lösungsmitteln liegen keine Informationen vor.

### **Inkompatibilitäten**

VFEND darf nicht über denselben Katheter oder dieselbe Kanüle gleichzeitig mit anderen Arzneimittel-Infusionslösungen infundiert werden, auch nicht mit Nährstofflösungen (z. B. Aminofusin 10 % Plus).

Infusionen von Blutprodukten dürfen nicht gleichzeitig mit VFEND gegeben werden.

Infusionen zur kompletten parenteralen Ernährung können gleichzeitig mit VFEND erfolgen, jedoch nicht über denselben Zugang oder denselben Katheter.

VFEND darf nicht mit einer 4,2%igen Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt werden.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### VFEND 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Voriconazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist VFEND und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VFEND beachten?
3. Wie ist VFEND einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist VFEND aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist VFEND und wofür wird es angewendet?

VFEND enthält den Wirkstoff Voriconazol. VFEND ist ein Arzneimittel gegen Pilzkrankungen. Es wirkt durch Abtötung bzw. Hemmung des Wachstums der Pilze, die Infektionen verursachen.

Es wird angewendet zur Behandlung von Patienten (Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren) mit:

- invasiver Aspergillose (eine bestimmte Pilzinfektion mit *Aspergillus* spp.)
- Candidämie (eine bestimmte Pilzinfektion mit *Candida* spp.) bei nicht neutropenischen Patienten (Patienten, bei denen die Anzahl weißer Blutkörperchen nicht ungewöhnlich niedrig ist)
- schweren invasiven *Candida*-Infektionen, wenn der Pilz resistent gegen Fluconazol (ein anderes Arzneimittel gegen Pilzkrankungen) ist
- schweren Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Scedosporium* spp. oder *Fusarium* spp. (2 verschiedene Pilzarten)

VFEND ist für Patienten mit sich verschlimmernden, möglicherweise lebensbedrohlichen Pilzinfektionen vorgesehen.

Vorbeugung von Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten nach Knochenmarktransplantation.

Dieses Arzneimittel darf nur unter ärztlicher Aufsicht eingenommen werden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von VFEND beachten?

**VFEND darf nicht eingenommen werden,**

wenn Sie allergisch gegen Voriconazol oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Bitte informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder pflanzliche Arzneimittel handelt.



Im Folgenden sind die Arzneimittel aufgeführt, die nicht während der VFEND-Behandlung angewendet werden dürfen:

- Terfenadin (gegen Allergien)
- Astemizol (gegen Allergien)
- Cisaprid (gegen Magenstörungen)
- Pimozid (zur Behandlung von psychischen Erkrankungen)
- Chinidin (gegen Herzrhythmusstörungen)
- Ivabradin (gegen Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz)
- Rifampicin (gegen Tuberkulose)
- Efavirenz (gegen HIV) in Dosen von einmal täglich 400 mg und mehr
- Carbamazepin (gegen Krampfanfälle)
- Phenobarbital (gegen schwere Schlaflosigkeit und Krampfanfälle)
- Ergot-Alkaloide (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin; gegen Migräne)
- Sirolimus (für Transplantationspatienten)
- Ritonavir (gegen HIV) in einer Dosierung von zweimal täglich 400 mg und mehr
- Johanniskraut (pflanzliches Mittel)
- Naloxegol (zur Behandlung von Verstopfung, die insbesondere von bestimmten Schmerzmedikamenten, sogenannten Opioiden [z. B. Morphin, Oxycodon, Fentanyl, Tramadol, Kodein], ausgelöst wird)
- Tolvaptan (zur Behandlung von Hyponatriämie [niedriger Natriumgehalt im Blut] oder zur Verlangsamung der Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung)
- Lurasidon (zur Behandlung von Depression)
- Venetoclax (zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie-CLL)

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Vor der Behandlung mit VFEND informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn:

- Sie eine allergische Reaktion gegenüber anderen Azolen hatten.
- Sie an einer Lebererkrankung leiden oder früher einmal gelitten haben. Wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis von VFEND verschreiben. Ihr Arzt sollte außerdem während einer Behandlung mit VFEND Ihre Leberfunktion durch Blutuntersuchungen überwachen.
- Sie bekanntermaßen an einer Herzmuskelerkrankung oder unregelmäßigem oder verlangsamtem Herzschlag leiden oder eine Auffälligkeit im Elektrokardiogramm (EKG) haben, die „Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit“ genannt wird.

Meiden Sie während der Behandlung jegliches Sonnenlicht und starke Sonnenbestrahlung. Es ist wichtig, dass Sie die der Sonne ausgesetzten Hautflächen bedecken und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) benutzen, da eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut für die UV-Strahlung der Sonne möglich ist. Diese Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Kinder.

Während der Behandlung mit VFEND:

- Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn Sie Folgendes bekommen:
  - Sonnenbrand
  - starken Hautausschlag oder Blasenbildung
  - Knochenschmerzen

Sollten Sie Hautprobleme wie die hier beschriebenen entwickeln, überweist Ihr Arzt Sie möglicherweise an einen Hautarzt. Dieser könnte nach einer Beratung entscheiden, dass es für Sie wichtig ist, sich regelmäßig bei ihm vorzustellen. Es besteht ein geringes Risiko, dass sich bei längerer Anwendung von VFEND Hautkrebs entwickeln könnte.

Wenn Sie Anzeichen einer „Nebenniereninsuffizienz“ entwickeln, bei der die Nebennieren keine ausreichenden Mengen bestimmter Steroidhormone, wie beispielsweise Cortisol, bilden und die zu Symptomen wie chronischer oder lang anhaltender Müdigkeit, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Abdominalschmerz führen kann, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen eines „Cushing-Syndroms“ entwickeln, bei dem der Körper zu viel des Hormons Cortisol produziert und das zu folgenden Symptomen führen kann: Gewichtszunahme, Fettansammlung zwischen den Schultern („Stiernacken“), rundes Gesicht („Vollmondgesicht“), Verdunkelung der Haut an Bauch, Oberschenkeln, Brüsten und Armen, dünne Haut, Neigung zu Blutergüssen, erhöhter Blutzuckerspiegel, übermäßiger Haarwuchs und übermäßiges Schwitzen.

Ihr Arzt sollte während der Behandlung durch Blutuntersuchungen Ihre Leber- und Nierenfunktion überwachen.

### **Kinder und Jugendliche**

VFEND darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

### **Einnahme von VFEND zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von VFEND beeinträchtigen, wenn sie gleichzeitig angewendet werden, oder VFEND kann deren Wirkung beeinträchtigen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie die folgenden Arzneimittel anwenden, da eine gleichzeitige Behandlung mit VFEND möglichst vermieden werden sollte:

- Ritonavir (gegen HIV) in einer Dosierung von zweimal täglich 100 mg
- Glasdegib (zur Behandlung von Krebs) – Wenn Sie beide Arzneimittel anwenden müssen, wird Ihr Arzt Ihren Herzrhythmus regelmäßig überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie eines der beiden folgenden Arzneimittel einnehmen, da die gleichzeitige Behandlung mit VFEND wenn möglich vermieden werden sollte und eine Dosisanpassung von Voriconazol notwendig werden kann:

- Rifabutin (gegen Tuberkulose). Wenn Sie bereits mit Rifabutin behandelt werden, müssen Ihr Blutbild und die Nebenwirkungen von Rifabutin überwacht werden.
- Phenytoin (gegen Epilepsie). Wenn Sie bereits mit Phenytoin behandelt werden, ist während der Behandlung mit VFEND eine Überwachung der Phenytoin-Konzentration im Blut und gegebenenfalls eine Dosisanpassung notwendig.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da eine Dosisanpassung oder Kontrolluntersuchungen notwendig werden können um sicherzustellen, dass diese Arzneimittel und/ oder VFEND immer noch die gewünschte Wirkung haben:

- Warfarin und andere Antikoagulanzen (z. B. Phenprocoumon, Acenocoumarol; blutgerinnungshemmende Arzneimittel)
- Ciclosporin (für Transplantationspatienten)
- Tacrolimus (für Transplantationspatienten)
- Sulfonylharnstoffe (z. B. Tolbutamid, Glipizid oder Glyburid) (zur Behandlung von Diabetes)
- Statine (z. B. Atorvastatin, Simvastatin) (cholesterinsenkende Arzneimittel)
- Benzodiazepine (z. B. Midazolam, Triazolam) (gegen schwere Schlafstörungen und Stress)
- Omeprazol (gegen Magen-Darm-Geschwüre)

- orale Kontrazeptiva („Pille“; wenn Sie VFEND zusammen mit oralen Kontrazeptiva anwenden, können Sie Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit oder Zyklusstörungen, bekommen)
- Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) (zur Behandlung von Krebs)
- Tyrosinkinasehemmer (z. B. Axitinib, Bosutinib, Cabozantinib, Ceritinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dasatinib, Nilotinib, Sunitinib, Ibrutinib, Ribociclib) (zur Behandlung von Krebs)
- Tretinoin (zur Behandlung von Leukämie)
- Indinavir und andere HIV-Protease-Hemmer (zur HIV-Behandlung)
- nichtnukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Efavirenz, Delavirdin, Nevirapin) (zur Behandlung von HIV) (bestimmte Dosierungen von Efavirenz können NICHT zusammen mit VFEND eingenommen werden)
- Methadon (zur Behandlung einer Heroinabhängigkeit)
- Alfentanil, Fentanyl und andere kurz wirksame Opiate wie z. B. Sufentanil (Schmerzmittel bei Operationen)
- Oxycodon und andere lang wirksame Opiate wie z. B. Hydrocodon (gegen mäßige bis schwere Schmerzen)
- nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (z. B. Ibuprofen, Diclofenac) (zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen)
- Fluconazol (bei Pilzinfektionen)
- Everolimus (zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs und bei Patienten nach einer Organtransplantation)
- Letemovir (zur Vorbeugung einer Cytomegalievirus [CMV]-Erkrankung nach Knochenmarktransplantation)
- Ivacaftor (zur Behandlung von Mukoviszidose)

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

VFEND darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn dies von Ihrem Arzt verordnet wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Empfängnisverhütung betreiben. Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit VFEND schwanger werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

VFEND kann zu verschwommenem Sehen oder unangenehmer Lichtüberempfindlichkeit führen. Sie sollen bei Auftreten dieser Symptome nicht Auto fahren und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen. Verständigen Sie Ihren Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.

### **VFEND enthält Sucrose**

Dieses Arzneimittel enthält 0,54 g Sucrose pro ml Suspension. Bitte nehmen Sie VFEND erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Kann schädlich für die Zähne sein.

### **VFEND enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Suspension, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **VFEND enthält Natriumbenzoat**

Dieses Arzneimittel enthält 12 mg Natriumbenzoat (E 211) pro 5-ml-Dosis.

## **3. Wie ist VFEND einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei

Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Dosierung nach Ihrem Körpergewicht und der Art Ihrer Infektion bestimmen.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene (einschließlich älterer Patienten) ist:

	<b>Suspension zum Einnehmen</b>	
	Patienten ab 40 kg Körpergewicht	Patienten unter 40 kg Körpergewicht
<b>Dosis in den ersten 24 Stunden</b> (Anfangsdosis)	400 mg (10 ml) alle 12 Stunden in den ersten 24 Stunden	200 mg (5 ml) alle 12 Stunden in den ersten 24 Stunden
<b>Dosis nach den ersten 24 Stunden</b> (Erhaltungsdosis)	200 mg (5 ml) zweimal täglich	100 mg (2,5 ml) zweimal täglich

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt die Tagesdosis auf 300 mg zweimal täglich erhöhen.

Wenn Sie eine leichte bis mäßige Leberzirrhose haben, kann es sein, dass sich Ihr Arzt dazu entscheidet, die Dosis zu verringern.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche ist:

	<b>Suspension zum Einnehmen</b>	
	Kinder von 2 bis unter 12 Jahre und Jugendliche im Alter von 12 bis 14 Jahre, die weniger als 50 kg wiegen	Jugendliche im Alter von 12 bis 14 Jahre, die über 50 kg wiegen; alle Jugendliche über 14 Jahre
<b>Dosis in den ersten 24 Stunden</b> (Anfangsdosis)	Ihre Behandlung wird als Infusion begonnen werden	400 mg alle 12 Stunden in den ersten 24 Stunden
<b>Dosis nach den ersten 24 Stunden</b> (Erhaltungsdosis)	9 mg/kg zweimal täglich (maximal 350 mg zweimal täglich)	200 mg zweimal täglich

Abhängig von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt die Tagesdosis erhöhen oder reduzieren.

Nehmen Sie Ihre Suspension mindestens eine Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit ein.

Falls Sie oder Ihr Kind VFEND zur Vorbeugung von Pilzinfektionen einnehmen und behandlungsbedingte Nebenwirkungen entwickeln, kann es sein, dass Ihr Arzt die Anwendung von VFEND abbricht.

Die VFEND-Suspension darf nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden. Die Suspension darf weder mit Wasser noch mit irgendwelchen anderen Flüssigkeiten weiter verdünnt werden.

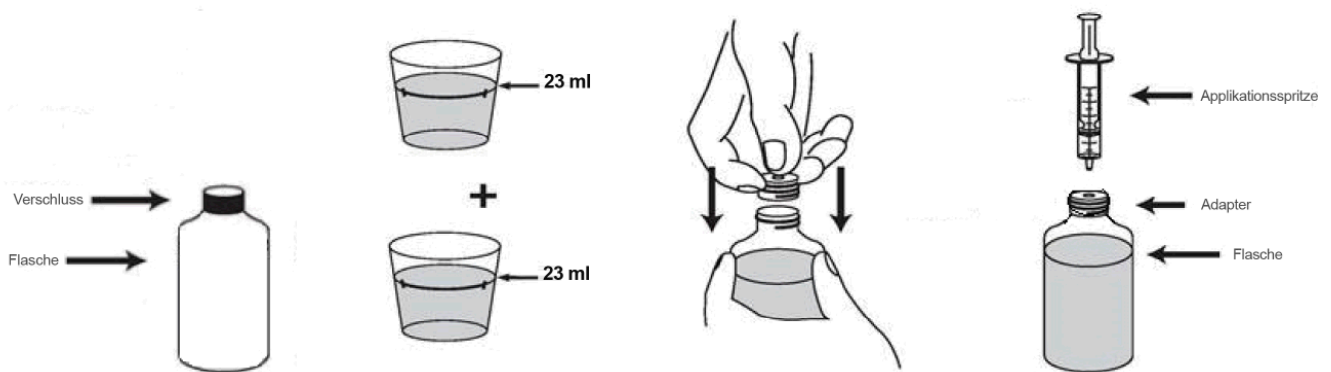
### **Anleitung zur Zubereitung der Suspension**

**Es wird empfohlen, dass Ihr Apotheker die VFEND-Suspension zubereitet, bevor er sie Ihnen gibt.** VFEND-Suspension ist dann zubereitet, wenn sie eine Flüssigkeit ist. Wenn es ein trockenes Pulver zu sein scheint, müssen Sie die Suspension zum Einnehmen entsprechend den nachfolgenden Hinweisen zubereiten.

1. Lockern Sie das Pulver durch Klopfen der Flasche auf.
2. Entfernen Sie den Verschluss.
3. Geben Sie 2 Messbecher (der Messbecher liegt der Packung bei) Wasser (insgesamt 46 ml) in die Flasche. Füllen Sie den Messbecher jeweils bis zur Markierung auf und gießen Sie das

Wasser in die Flasche. Unabhängig von der Dosis, die Sie einnehmen, müssen Sie immer insgesamt 46 ml Wasser einfüllen.

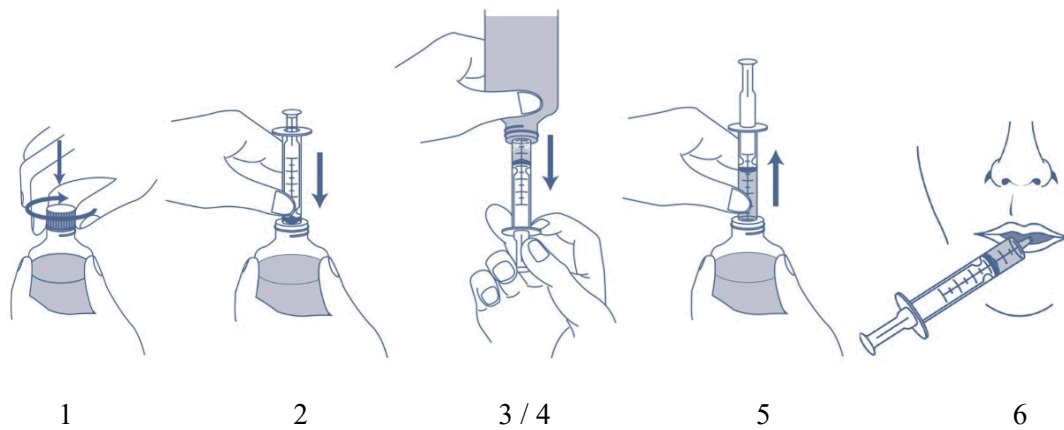
- Schrauben Sie den Verschluss wieder zu und schütteln Sie die Flasche ungefähr 1 Minute lang kräftig. Nach der Zubereitung muss das Gesamtvolumen der Suspension 75 ml betragen.
- Entfernen Sie den Verschluss. Stecken Sie den Flaschen-Adapter (wie in der Abbildung unten gezeigt) in die Flaschenöffnung. Der Adapter dient dazu, dass Sie die Applikationsspritze mit dem Arzneimittel aus der Flasche befüllen können. Schrauben Sie den Verschluss wieder auf die Flasche.
- Schreiben Sie das Verfalldatum der zubereiteten Suspension auf das Flaschenetikett (die zubereitete Suspension hält sich 14 Tage). Unverbrauchte Suspension muss nach diesem Datum verworfen werden.



### Anleitung zur Anwendung

Ihr Apotheker sollte Ihnen gezeigt haben, wie Sie dieses Arzneimittel mit der in der Schachtel beiliegenden Mehrfach-Applikationsspritze abmessen. Bitte beachten Sie die nachfolgenden Hinweise, bevor Sie VFEND-Suspension anwenden.

- Schütteln Sie vor Gebrauch die verschlossene Flasche mit der zubereiteten Suspension ca. 10 Sekunden lang. Entfernen Sie den Verschluss.
- Stecken Sie die Spitze der Applikationsspritze in den Adapter, während die Flasche aufrecht auf einer ebenen Fläche steht.
- Drehen Sie die Flasche auf den Kopf und halten Sie dabei die Applikationsspritze fest an ihrem Platz. Ziehen Sie den Kolben der Applikationsspritze langsam bis zu der Markierung zurück, die Ihrer Dosierung entspricht. Um die Dosierung genau abzumessen, sollte die Oberkante des schwarzen Ringes mit der Markierung auf der Applikationsspritze übereinstimmen.
- Wenn große Blasen sichtbar sind, drücken Sie den Kolben langsam wieder in die Applikationsspritze zurück. Dadurch wird das Arzneimittel wieder in die Flasche zurückbefördert. Wiederholen Sie anschließend noch einmal Schritt 3.
- Drehen Sie die Flasche zusammen mit der Applikationsspritze dann wieder in die aufrechte Position zurück. Trennen Sie die Applikationsspritze von der Flasche.
- Stecken Sie die Spitze der Applikationsspritze in den Mund. Richten Sie die Spitze der Applikationsspritze gegen die Innenseite Ihrer Backen. Drücken Sie LANGSAM den Kolben in die Applikationsspritze hinein. Spritzen Sie das Arzneimittel nicht schnell heraus. Wenn das Arzneimittel einem Kind gegeben werden soll, sorgen Sie dafür, dass das Kind sitzt oder aufgerichtet gehalten wird, bevor das Arzneimittel gegeben wird.
- Belassen Sie den Adapter an seinem Platz und schrauben Sie den Verschluss wieder auf die Flasche. Waschen Sie die Applikationsspritze wie nachfolgend beschrieben aus.



### **Reinigung und Aufbewahrung der Applikationsspritze**

1. Die Applikationsspritze muss nach jeder Dosis ausgewaschen werden. Ziehen Sie dazu den Kolben aus der Applikationsspritze heraus und waschen Sie beide Teile mit warmem Seifenwasser. Anschließend mit klarem Wasser ausspülen.
2. Trocknen Sie beide Teile ab. Stecken Sie den Kolben zurück in die Applikationsspritze. Bewahren Sie sie zusammen mit dem Arzneimittel an einem sauberen und sicheren Ort auf.

### **Wenn Sie eine größere Menge von VFEND eingenommen haben, als Sie sollten**

Falls Sie mehr Suspension als verordnet eingenommen haben (oder falls ein Dritter Ihre Suspension eingenommen hat), verständigen Sie sofort einen Arzt oder wenden Sie sich unverzüglich an die Notfallambulanz des nächsten Krankenhauses. Nehmen Sie Ihre Flasche VFEND-Suspension mit. Wenn Sie eine größere Menge von VFEND einnehmen, als Sie sollten, können Sie eine ungewöhnliche Lichtüberempfindlichkeit entwickeln.

### **Wenn Sie die Einnahme von VFEND vergessen haben**

Es ist wichtig, dass Sie Ihre VFEND-Suspension regelmäßig, d. h. täglich zur gleichen Uhrzeit, einnehmen. Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Einnahme nachzuholen.

### **Wenn Sie die Einnahme von VFEND abbrechen**

Es ist bekannt, dass die vorschriftsmäßige Einnahme der Suspension zu den vorgesehenen Zeiten die Wirksamkeit des Arzneimittels wesentlich verbessert. Nehmen Sie deshalb VFEND regelmäßig und entsprechend den oben genannten Anweisungen ein, soweit nicht Ihr Arzt die Behandlung beendet.

Nehmen Sie VFEND regelmäßig ein, bis Ihr Arzt die Therapie beendet. Beenden Sie die Behandlung nicht vorzeitig, da sonst vielleicht Ihre Infektion noch nicht vollständig geheilt ist. Patienten mit einer Abwehrschwäche oder Patienten mit einer schwer behandelbaren Infektion benötigen unter Umständen zur Vermeidung einer erneuten Infektion eine Langzeitbehandlung.

Wenn der Arzt Ihre Behandlung mit VFEND beendet, sollte dies keine Auswirkungen auf Sie haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Falls Nebenwirkungen auftreten, sind diese zumeist leichter und vorübergehender Art. Dennoch können manche Nebenwirkungen schwerwiegend und behandlungsbedürftig sein.

## **Schwerwiegende Nebenwirkungen – Brechen Sie die Anwendung von VFEND ab und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf**

- Hautausschlag
- Gelbsucht, veränderte Leberfunktionstests
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)

## **Weitere Nebenwirkungen**

Sehr häufig: bei mehr als 1 von 10 Behandelten

- Sehverschlechterung (einschließlich verschwommenen Sehens, Farbenfehlsichtigkeiten, Überempfindlichkeit der Augen gegenüber Licht, Farbenblindheit, Augenerkrankung, Farbsäumen, Nachtblindheit, verschobenen Sehens, Sehen von Blitzen, visueller Aura, reduzierter Sehschärfe, visuellen Leuchtens, teilweisen Verlusts des normalen Gesichtsfelds, Flecken vor den Augen)
- Fieber
- Hautausschlag
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Kopfschmerzen
- Schwellung der Gliedmaßen
- Magenschmerzen
- Atemnot
- Erhöhte Leberenzyme

Häufig: bei bis zu 1 von 10 Behandelten

- Nasennebenhöhlenentzündung, Zahnfleischentzündung, Schüttelfrost, Schwächegefühl
- verringerte Anzahl, teilweise schwerwiegend, von bestimmten roten (kann mit dem Immunsystem zusammenhängen) und/ oder weißen Blutzellen (zum Teil mit Fieber einhergehend), verringerte Anzahl von Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen
- niedriger Blutzuckerwert, niedriger Kaliumwert im Blut, niedriger Natriumwert im Blut
- Ängstlichkeit, Depressionen, Verwirrtheit, Unruhe, Schlaflosigkeit, Halluzinationen
- Krampfanfälle, Zittern oder unkontrollierte Muskelbewegungen, Kribbeln oder anomale Hautempfindungen, erhöhte Muskelspannung, Schläfrigkeit, Benommenheit
- Augenblutung
- Herzrhythmusstörungen einschließlich sehr schneller Herzschlag, sehr langsamer Herzschlag, Ohnmachtsanfälle
- niedriger Blutdruck, Venenentzündungen, die mit der Bildung eines Blutgerinnsels einhergehen können
- akute Atemnot, Brustschmerzen, Anschwellen des Gesichts (Mund, Lippen und um die Augen), Flüssigkeitsansammlung in der Lunge
- Verstopfung, Oberbauchbeschwerden, Entzündung der Lippen
- Gelbsucht, Leberentzündung und Leberschaden
- Hautausschlag, der sich bis zu einer starken Blasenbildung und Hautablösung weiterentwickeln kann, und durch ein flaches, rotes Areal charakterisiert ist, das von kleinen zusammenfließenden Bläschen bedeckt ist, Hautrötung
- Juckreiz
- Haarausfall
- Rückenschmerzen
- Einschränkung der Nierenfunktion, Blut im Urin, veränderte Nierenfunktionstests

Gelegentlich: bei bis zu 1 von 100 Behandelten

- grippeartige Symptome, Reizung und Entzündung des Magen-Darm-Trakts, Entzündung des Magen-Darm-Traktes mit antibiotika-assoziiertem Durchfall, Entzündung von Lymphgefäßen
- Entzündung des dünnen Gewebes, das die Innenwand des Abdomens auskleidet und das abdominale Organ bedeckt

- vergrößerte Lymphknoten (manchmal auch schmerzhaft), Knochenmarkversagen, Eosinophilenzahl erhöht
- Funktionseinschränkung der Nebennierenrinde, Unterfunktion der Schilddrüse
- Störung der Gehirnfunktion, Parkinson-ähnliche Symptome, Nervenschäden, die sich als Taubheitsgefühl, Schmerzen, Kribbeln oder Brennen in den Händen oder den Füßen äußern können
- Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen
- Hirnschwellung
- Doppeltsehen, schwerwiegende Beeinträchtigungen des Auges einschließlich Schmerzen und Reizungen der Augen und Augenlider, anormale Augenbewegungen, Schädigung des Sehnervs, was sich als Sehstörungen und Papillenschwellung äußern kann
- verminderte Empfindsamkeit für Berührungsreize
- Geschmacksstörungen
- Hörstörungen, Ohrenklingeln, Schwindel
- Entzündung bestimmter innerer Organe (Bauchspeicheldrüse und Zwölffingerdarm), Anschwellen und Entzündung der Zunge
- vergrößerte Leber, Leberversagen, Erkrankung der Gallenblase, Gallensteine
- Gelenkentzündung, Entzündung unter der Haut liegender Venen, die mit der Bildung eines Blutgerinnsels einhergehen kann
- Nierenentzündung, Eiweiß im Urin, Schädigung der Niere
- sehr schnelle Herzfrequenz oder überschlagende Herzschläge, gelegentlich mit unregelmäßigen elektrischen Impulsen
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
- Cholesterin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht
- allergische Hautreaktionen (manchmal auch schwere) einschließlich einer lebensbedrohlichen Hauterkrankung mit schmerzhaften Blasen und wunden Stellen der Haut und Schleimhäute, besonders im Mund, Entzündung der Haut, Nesselsucht, Sonnenbrand oder schwere Hautreaktionen nach Einwirkung von Licht oder Sonnenstrahlen, Hautrötung und -reizung, rote oder purpurfarbene Hautverfärbung, die durch eine verringerte Anzahl der Blutplättchen verursacht werden kann, Hautausschlag (Ekzem)
- Reaktion an der Infusionsstelle
- allergische Reaktion oder überschießende Immunantwort

Selten: bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten

- Überfunktion der Schilddrüse
- Verschlechterung der Gehirnfunktion als schwere Komplikation der Lebererkrankung
- Verlust fast aller Fasern des Sehnervs, Schlieren auf der Augenhornhaut, unwillkürliche Augenbewegungen
- bullöse Photosensitivität
- eine Störung, bei der das körpereigene Immunsystem einen Teil des peripheren Nervensystems angreift
- Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen (manchmal lebensbedrohlich)
- lebensbedrohliche allergische Reaktion
- Störung der Blutgerinnung
- allergische Hautreaktionen (manchmal auch schwere), einschließlich schnellen Anschwellens der Haut (Ödem), des subkutanen Gewebes, der Mukosa und der Submukosa, juckenden oder wunden Flecken von verdickter, geröteter Haut mit silbrigen Hautschuppen, Reizung der Haut und Schleimhäute, lebensbedrohliche Hauterkrankung, bei der sich große Teile der Epidermis (der äußersten Schicht der Haut) von den unteren Schichten ablösen
- kleine trockene und schuppige Hautflecken, die bisweilen verdickt und mit Spitzen oder „Hörnern“ versehen sein können

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

- Sommersprossen und Pigmentflecken



Weitere wesentliche Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit, die Sie Ihrem Arzt jedoch unmittelbar melden sollten:

- Hautkrebs
- Entzündung von Gewebe, das den Knochen umgibt
- rote, schuppige Flecken oder ringförmige Hautläsionen, die ein Symptom der Autoimmunerkrankung kutaner Lupus erythematoses sein können

Da VFEND bekanntermaßen die Leber- und Nierenfunktion beeinträchtigt, sollte Ihr Arzt durch Blutuntersuchungen Ihre Leber- und Nierenfunktion überwachen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Magenschmerzen haben oder wenn sich die Beschaffenheit Ihres Stuhls verändert hat.

Bei Patienten, die VFEND über lange Zeiträume erhalten haben, gab es Berichte über Hautkrebs.

Sonnenbrand oder schwere Hautreaktionen nach Einwirkung von Licht oder Sonnenstrahlen traten bei Kindern häufiger auf. Falls bei Ihnen oder bei Ihrem Kind Hauterkrankungen auftreten, kann es sein, dass Ihr Arzt Sie zu einem Dermatologen überweist, der, nachdem Sie ihn aufgesucht haben, möglicherweise entscheidet, dass Sie oder Ihr Kind regelmäßige dermatologische Kontrollen benötigen. Auch erhöhte Leberenzyme wurden häufiger bei Kindern beobachtet.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Nebenwirkungen fortbestehen oder störend sind.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist VFEND aufzubewahren?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Für die zubereitete Suspension:

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Im Originalbehältnis aufbewahren.

Das Behältnis fest verschlossen halten.

Unverbrauchte Suspension muss 14 Tage nach der Zubereitung verworfen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was VFEND enthält**

- Der Wirkstoff ist Voriconazol. Eine Flasche enthält 45 g Pulver, das nach vorschriftsmäßigem Mischen mit Wasser 70 ml einer Suspension ergibt. Ein Milliliter der fertigen Suspension

- enthält 40 mg Voriconazol (siehe Abschnitt 3. „Wie ist VFEND einzunehmen?“).
- Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose; hochdisperses Siliciumdioxid; Titandioxid; Xanthan-Gummi; Natriumcitrat; Natriumbenzoat; Citronensäure; natürlicher Orangengeschmack (siehe Abschnitt 2, VFEND 40 ml/mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Sucrose, Natriumbenzoat und Natrium).

### **Wie VFEND aussieht und Inhalt der Packung**

VFEND ist ein weißes bis weißliches Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, das nach Vermischen mit Wasser eine weiße bis weißliche Suspension mit Orangengeschmack ergibt.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgien

### **Hersteller**

Fareva Amboise  
Zone Industrielle  
29 route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België /Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel. + 36 1 488 37 00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s.r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel : +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS Tlf:  
+45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Tel:  
+43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.,  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: + 351 214 235 500

**România**

Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)152 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 5505 2000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }**

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