FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voriconazol Denk 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 200 mg Voriconazol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine Filmtablette enthält 179,78 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, 15,5 x 7,9 mm ovale, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „VC200“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Voriconazol Denk ist ein Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum für folgende Anwendungsgebiete bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren:
- Behandlung der invasiven Aspergillose
- Behandlung der Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten
- Behandlung von Fluconazol-resistenten, schweren invasiven *Candida*-Infektionen (einschließlich durch *C. krusei*)
- Behandlung schwerer Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Scedosporium* spp. und *Fusarium* spp.

Voriconazol Denk 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).

Für Dosierungen, die mit Voriconazol Denk 200 mg nicht erreicht werden können, stehen andere Stärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

Behandlung

Erwachsene
Die Behandlung muss intravenös oder oral mit der unten angegebenen Anfangsdosis von Voriconazol begonnen werden, damit am 1. Behandlungstag Plasmaspiegel wie im Steady State erreicht werden. Aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit (96 %, siehe Abschnitt 5.2) ist ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform angebracht, sofern dies klinisch indiziert ist.

Die folgende Tabelle enthält detaillierte Angaben zu den Dosierungsempfehlungen:

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

* 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:

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

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 Filmtabletten 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 ≥ 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 Voriconazol bei Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT], alkalische Phosphatase [ALP] oder Gesamtbilirubin > 5-Faches des oberen Normwerts) vor.

Voriconazol wurde mit einer Erhöhung von Leberwerten und klinischen Zeichen von Leberschäden, wie beispielsweise Gelbsucht, in Verbindung gebracht und darf bei Patienten mit schweren Leberschäden nur verwendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Patienten mit schweren Leberschäden müssen hinsichtlich arzneimittelbedingter Toxizitäten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Art der Anwendung
Voriconazol Denk 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol ist kontraindiziert bei Arzneimitteln, deren Metabolismus stark von CYP3A4 abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen verbunden sind (siehe Abschnitt 4.5):

- Terfenadin
- Astemizol
- Cisaprid
- Pimozid
- Lurasidon
- Quinidin
- Ivabradin
- Ergot-Alkaloide (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptan
- Finerenon
- Eplerenon
- Voclosporin
- Venetoclax: Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert zu Beginn und während der Titrationsphase der Venetoclax-Dosis.

Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol ist kontraindiziert mit Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren und die Voriconazol-Plasmakonzentrationen signifikant senken:

- Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, lang wirksamen Barbituraten wie Phenobarbital und Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).
- Efavirenz:
  Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol in Standarddosen zusammen mit Efavirenz in einer Dosierung von einmal täglich 400 mg oder höher ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5). Siehe Abschnitt 4.4 für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung von Voriconazol und niedrigeren Dosen von Efavirenz.
- Ritonavir:
  Gleichzeitige Anwendung mit hoch dosiertem Ritonavir (zweimal täglich 400 mg oder mehr) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5). Siehe Abschnitt 4.4 für Informationen zur gleichzeitigen Anwendung von Voriconazol und niedrigeren Dosen von Ritonavir.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit
Voriconazol 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 QTc-Intervalls in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit Risikofaktoren, wie beispielsweise nach kardiotoxischer Chemotherapie, mit Kardiomyopathie, Hypokaliämie und Begleitmedikation, die ebenfalls dazu beigetragen haben könnte, kam es unter Voriconazol in seltenen Fällen zu Torsade de pointes. Bei Patienten mit einer Prädisposition für Herzrhythmusstörungen muss Voriconazol mit Vorsicht eingesetzt werden, z. B. bei:

- kongenitaler oder erworbener QTc-Verlängerung
- Kardiomyopathie, speziell bei bestehender Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehenden symptomatischen Arrhythmien
- Komedikation, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängert. Vor Beginn und während einer Behandlung mit Voriconazol müssen Störungen des Elektrolythaushalts, wie z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie, kontrolliert und ggf. ausgeglichen werden (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie an gesunden Probanden wurden die Auswirkungen einer Einmalgabe von bis zum 4-Fachen der üblichen Voriconazol-Tagesdosis auf das QTc-Intervall untersucht. Bei keinem der Probanden wurde die möglicherweise klinisch relevante Verlängerung des QTc-Intervalls von 500 msec überschritten (siehe Abschnitt 5.1).

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 Voriconazol behandelt werden, müssen sorgfältig auf Lebertoxizität überwacht werden. Dazu sollten Laboruntersuchungen der Leberfunktionswerte (insbesondere AST und ALT) zu Beginn der Voriconazol-Therapie und mindestens einmal wöchentlich im 1. Behandlungsmonat gehören. Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Sollte nach erfolgter Nutzen-Risiko-Bewertung jedoch die Therapie fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2), kann die Häufigkeit der Kontrollen auf einmal monatlich reduziert werden, wenn sich keine Änderungen der Leberfunktionswerte ergeben.

Wenn die Leberfunktionswerte deutlich ansteigen, sollte die Therapie mit Voriconazol 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 Voriconazol kam es darüber hinaus zu Phototoxizität, einschließlich Reaktionen wie Ephelides, Lentigo und Keratosis actinica, und Pseudoporphyrie. Es besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Hautreaktionen/-toxizitäten bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die die Lichtempfindlichkeit erhöhen (z. B. Methotrexat, usw.). Es wird empfohlen, dass alle

Patienten, einschließlich Kinder, während einer Behandlung mit Voriconazol 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 Voriconazol sowie die Anwendung alternativer antifungaler Wirkstoffe sollten erwogen werden. Wird die Therapie mit Voriconazol trotz vorliegender phototoxisch bedingter Läsionen fortgesetzt, sollte systematisch und regelmäßig eine dermatologische Bewertung durchgeführt werden, um prämaligne Läsionen frühzeitig erkennen und Maßnahmen ergreifen zu können. Falls prämaligne Hautläsionen oder Plattenepithelkarzinome festgestellt werden, sollte Voriconazol 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 Voriconazol 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 Voriconazol-Exposition erwägen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC) (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen) wurden im Zusammenhang mit einer Langzeittherapie mit Voriconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Über eine nicht infektiöse Periostitis mit erhöhten Fluorid- und Alkalische-Phosphatase-Spiegeln wurde bei transplantierten Patienten berichtet. Wenn der Patient Schmerzen im Bewegungsapparat entwickelt und radiologische Befunde eine Periostitis vermuten lassen, sollte ein Absetzen von Voriconazol nach multidisziplinärer Konsultation erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

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

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 SCC)*
  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 QTc-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 QTc-Verlängerung, empfohlen. Eine Dosisreduktion von Methadon kann notwendig werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kurz wirksame Opiate (CYP3A4-Substrate)
Bei gleichzeitiger Anwendung von Voriconazol muss eine Dosisreduktion von Alfentanil, Fentanyl und anderen mit Alfentanil strukturverwandten und über CYP3A4 metabolisierten, kurz wirksamen Opiaten (z. B. Sufentanil) erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5). Da die Halbwertszeit von Alfentanil, wenn es zusammen mit Voriconazol gegeben wird, um das 4-Fache verlängert wird und in einer unabhängigen publizierten Studie die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol zusammen mit Fentanyl zu einer Erhöhung der durchschnittlichen $AUC_{0-\infty}$ von Fentanyl führte, kann eine häufige Kontrolle bezüglich Opiat-assoziierter Nebenwirkungen (einschließlich einer längeren Überwachung der Atmung) notwendig werden.

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

Fluconazol (CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer)
Bei gesunden Personen führte die gleichzeitige Gabe von oralem Voriconazol und oralem Fluconazol zu einem signifikanten Anstieg der C_{max} und AUC_{τ} von Voriconazol. Die zur Aufhebung dieses Effekts relevante Reduktion der Dosis und/oder der Applikationsfrequenz von Voriconazol und Fluconazol wurden nicht untersucht. Wenn Voriconazol sequenziell nach Fluconazol angewendet wird, wird eine Kontrolle hinsichtlich Voriconazol-assoziierter Nebenwirkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

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 QTc-Intervall verlängert, muss Voriconazol mit Vorsicht angewendet werden. Wenn darüber hinaus die Möglichkeit besteht, dass Voriconazol die Plasmaspiegel von Substanzen, die über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert werden (bestimmte Antihistaminika, Chinidin, Cisaprid, Pimozid 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 nach therapeutischen Klassen geordnet 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_{τ}, AUC_{t} und $AUC_{0-\infty}$ stehen für die Fläche unter der Kurve für ein Dosierungsintervall, vom Zeitpunkt 0 bis zur Nachweisgrenze bzw. vom Zeitpunkt 0 bis unendlich.

Die in der Tabelle aufgeführten Arzneimittel dienen als Orientierungshilfe und stellen keine vollständige Liste aller möglichen Arzneimittel dar, die kontraindiziert sind oder Wechselwirkungen mit Voriconazol haben können.

Arzneimittel	**Wechselwirkung Geometrisches Mittel der Veränderung (%)**	**Empfehlungen zur gleichzeitigen Gabe**
Antazida		
Cimetidin (400 mg zweimal täglich) *[unspezifischer CYP450-Hemmer und erhöht den pH-Wert im Magen]*	Voriconazol C_{max} ↑ 18 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Keine Dosisanpassung

Omeprazol (40 mg einmal täglich)* *[CYP2C19-Hemmer; CYP2C19- und CYP3A4-Substrat]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % Voriconazol C_{max} ↑ 15 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 41 % Andere Protonenpumpenhemmer, die CYP2C19-Substrate sind, könnten ebenfalls durch Voriconazol gehemmt werden, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen könnte.	Es wird keine Dosisanpassung von Voriconazol empfohlen. Wenn eine Voriconazol-Therapie bei Patienten begonnen wird, die bereits 40 mg Omeprazol oder mehr erhalten, wird empfohlen, die Omeprazol-Dosis zu halbieren.
Ranitidin (150 mg zweimal täglich) *[erhöht den pH-Wert im Magen]*	Voriconazol C_{max} und AUC_{τ} ↔	Keine Dosisanpassung
Antiarrhythmika		
Digoxin (0,25 mg einmal täglich) *[P-gp-Substrat]*	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Keine Dosisanpassung
Chinidin *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration von Chinidin zu QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zu Torsades de pointes führen.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Antibiotika		
Flucloxacillin *[CYP450-Induktor]*	Es gab Berichte über signifikant verringerte Plasmakonzentrationen von Voriconazol.	Wenn die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Flucloxacillin nicht vermieden werden kann, ist der Patient auf einen potenziellen Verlust der Voriconazol-Wirksamkeit zu überwachen (z. B. durch therapeutisches Drug Monitoring); eine Erhöhung der Voriconazol-Dosis kann erforderlich sein.
Makrolid-Antibiotika Azithromycin (500 mg einmal täglich) Erythromycin (1 g zweimal täglich) *[CYP3A4-Inhibitor]*	 Voriconazol C_{max} und AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} und AUC_{τ} ↔ Der Einfluss von Voriconazol auf Erythromycin oder Azithromycin ist unbekannt.	Keine Dosisanpassung

Rifabutin *[starker CYP450-Induktor]* 300 mg einmal täglich 300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 350 mg zweimal täglich)* 300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich)*	 Voriconazol C_{max} ↓ 69 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 78 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol C_{max} ↓ 4 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol C_{max} ↑ 104 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 87 %	Eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Rifabutin sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko. Die Erhaltungsdosis von Voriconazol kann auf 5 mg/kg i.v. zweimal täglich oder von 200 mg auf 350 mg oral zweimal täglich (von 100 mg auf 200 mg oral zweimal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg) erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn Rifabutin zusammen mit Voriconazol gegeben wird, werden eine engmaschige Kontrolle des großen Blutbilds und eine Überwachung der Nebenwirkungen von Rifabutin (z. B. Uveitis) empfohlen.
Rifampicin (600 mg einmal täglich) *[starker CYP450-Induktor]*	Voriconazol C_{max} ↓ 93 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 96 %	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Anti-Krebs-Arzneimittel		
Glasdegib *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Glasdegib und des Risikos einer Verlängerung des QTc-Intervalls.	Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine engmaschige EKG-Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
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.
Tyrosinkinasehemmer (einschließlich unter anderem: 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, werden eine Dosisreduktion des Tyrosinkinasehemmers und eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 Dosistitrationsphase 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.
Vinca-Alkaloide (einschließlich unter anderem: Vincristin und Vinblastin) *[CYP3A4-Substrate]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Vinca-Alkaloiden und zu Neurotoxizität.	Eine Dosisreduktion der Vinca-Alkaloide sollte erwogen werden.
Antikoagulanzien		
Warfarin (30 mg als Einzeldosis zusammen mit 300 mg Voriconazol zweimal täglich) *[CYP2C9-Substrat]* Andere orale Coumarinpräparate (einschließlich unter anderem: Phenprocoumon, Acenocoumarol) *[CYP2C9- und CYP3A4 Substrate]*	Die Prothrombinzeit war maximal um etwa das 2-Fache verlängert. Obwohl nicht untersucht, könnte Voriconazol die Plasmakonzentration von Coumarinen erhöhen, was die Prothrombinzeit verlängern kann.	Es werden eine engmaschige Überwachung der Prothrombinzeit oder andere geeignete Blutgerinnungstests empfohlen, und die Dosis der Antikoagulanzien sollte entsprechend angepasst werden.
Antikonvulsiva		
Carbamazepin und lang wirksame Barbiturate (einschließlich unter anderem: Phenobarbital, Mephobarbital) *[starke CYP450-Induktoren]*	Obwohl nicht untersucht, führen Carbamazepin und lang wirksame Barbiturate wahrscheinlich zu einer signifikanten Verringerung der Plasmakonzentration von Voriconazol.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)

Phenytoin *[CYP2C9-Substrat und starker CYP450-Induktor]* 300 mg einmal täglich 300 mg einmal täglich (zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich)*	 Voriconazol C_{max} ↓ 49 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 69 % Phenytoin C_{max} ↑ 67 % Phenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol C_{max} ↑ 34 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 39 %	Eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Phenytoin sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt 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).
Antidiabetika		
Sulfonylharnstoffpräparate (einschließlich unter anderem: Tolbutamid, Glipizid, Glyburid) *[CYP2C9-Substrate]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Sulfonylharnstoffen und zu einer Hypoglykämie.	Es wird eine sorgfältige Kontrolle der Glucosewerte im Blut empfohlen. Eine Dosisreduktion der Sulfonylharnstoffe sollte erwogen werden.
Antimykotika		
Fluconazol (200 mg einmal täglich) *[CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer]*	Voriconazol C_{max} ↑ 57 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 79 % Fluconazol C_{max} nicht bestimmt Fluconazol AUC_{τ} nicht bestimmt	Die zur Verhinderung dieses Effekts notwendige Dosisreduktion und/oder Verminderung der Applikationshäufigkeit von Voriconazol und Fluconazol wurden nicht bestimmt. Wenn Voriconazol sequenziell nach Fluconazol angewendet wird, wird eine Überwachung auf durch Voriconazol ausgelöste Nebenwirkungen empfohlen.
Antihistaminika		
Astemizol *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration von Astemizol zu QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zu Torsades de pointes führen.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Terfenadin *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration von Terfenadin zu QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zu Torsades de pointes führen.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Anti-HIV-Arzneimittel		

Indinavir (800 mg dreimal täglich) *[CYP3A4-Hemmer und -Substrat]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Keine Dosisanpassung
Ritonavir (Protease-Inhibitor) *[starker CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat]* Hoch dosiert (400 mg zweimal täglich) Niedrig dosiert (100 mg zweimal täglich)*	 Ritonavir C_{max} und AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓13 % Voriconazol C_{max} ↓ 24 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 39 %	 Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und hoch dosiertem Ritonavir (400 mg zweimal täglich oder mehr) ist **kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg zweimal täglich) sollte vermieden werden, es sei denn, eine Nutzen-Risiko-Abschätzung für den Patienten rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Andere HIV-Protease-Hemmer (einschließlich unter anderem: Saquinavir, Amprenavir und Nelfinavir)* *[CYP3A4-Substrate und -Hemmer]*	Nicht klinisch untersucht. *In vitro*-Studien zeigen, dass Voriconazol den Metabolismus von HIV-Protease-Hemmern hemmen kann und HIV-Protease-Hemmer genauso den Metabolismus von Voriconazol hemmen können.	Eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnde Wirksamkeit sowie eine Dosisanpassung können notwendig sein.
Efavirenz (ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer, NNRTI) *[CYP450-Induktor; CYP3A4-Hemmer und -Substrat]* Efavirenz 400 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 200 mg zweimal täglich* Efavirenz 300 mg einmal täglich zusammen mit Voriconazol 400 mg zweimal täglich*	 Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Voriconazol C_{max} ↓ 61 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 77 % Im Vergleich zu Efavirenz 600 mg einmal täglich, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % Im Vergleich zu Voriconazol 200 mg zweimal täglich, Voriconazol C_{max} ↑ 23 % Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7 %	 Die Verwendung von Standarddosen von Voriconazol zusammen mit Efavirenz-Dosen von 400 mg einmal täglich oder höher ist **kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3). Voriconazol kann zusammen mit Efavirenz gegeben 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).

Andere nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) (einschließlich unter anderem: Delavirdin, Nevirapin)* *[CYP3A4-Substrate, -Hemmer oder CYP450-Induktoren]*	Nicht klinisch untersucht. *In-vitro*-Studien zeigen, dass NNRTI den Metabolismus von Voriconazol hemmen können und Voriconazol den Metabolismus von NNRTI hemmen kann. Die Erkenntnisse über den Einfluss von Efavirenz auf Voriconazol lassen vermuten, dass der Metabolismus von Voriconazol durch einen NNRTI induziert werden kann.	Eine sorgfältige Kontrolle im Hinblick auf Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnde Wirksamkeit sowie eine Dosisanpassung können notwendig sein.
Antipsychotika		
Luradison *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Lurasidon.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Pimozid *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration von Pimozid zu QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zu Torsades de pointes führen.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Antivirale Wirkstoffe		
Letermovir *[CYP2C9- und CYP2C19-Induktor]*	Voriconazol C_{max} ↓ 39 % Voriconazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Voriconazol C_{12} ↓ 51 %	Wenn die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Letermovir nicht vermieden werden kann, ist der Patient auf einen potenziellen Verlust der Voriconazol-Wirksamkeit zu überwachen.
Benzodiazepine		
[CYP3A4-Substrate] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. als Einzeldosis) Midazolam (7,5 mg peroral als Einzeldosis) Andere Benzodiazepine (einschließlich unter anderem: Triazolam, Alprazolam)	In einer unabhängigen publizierten Studie: Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-fach In einer unabhängigen publizierten Studie: Midazolam C_{max} ↑ 3,8-fach Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-fach Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration anderer Benzodiazepine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, und zu einem verlängerten sedativen Effekt.	Es sollte eine Dosisreduktion der Benzodiazepine erwogen werden.
Herzmittel		

Ivabradin *[CYP3A4-Substrate]*	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration von Ivabradin zu QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zu Torsades de pointes führen.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Mavacamten *[CYP2C19-, CYP3A4- und CYP2C9-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Mavacamten, mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz.	Weitere Informationen sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Mavacamten zu finden.
Potentiatoren des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulators (CFTR)		
Ivacaftor *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Ivacaftor, mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen.	Eine Dosisreduktion von Ivacaftor wird empfohlen.
Ergotaminderivate		
Ergot-Alkaloide (einschließlich unter anderem: Ergotamin und Dihydroergotamin) *[CYP3A4-Substrate]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Ergot-Alkaloiden und zu Ergotismus.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
GI-motilitätsmodifizierende Pharmaka		
Cisaprid *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, kann eine erhöhte Plasmakonzentration von Cisaprid zu QTc-Verlängerung und in seltenen Fällen zu Torsades de pointes führen.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut *[CYP450-Induktor; P-gp-Induktor]* 300 mg dreimal täglich (zusammen mit Voriconazol 400 mg als Einzeldosis)	In einer unabhängigen publizierten Studie: Voriconazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Immunsuppressiva		
[CYP3A4-Substrate] Ciclosporin (bei stabilen Patienten mit Nierentransplantation unter Dauertherapie mit Ciclosporin)	Ciclosporin C_{max} ↑ 13 % Ciclosporin AUC_{τ} ↑ 70 %	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. Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Ciclosporin-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei

		Bedarf erhöht werden.
Everolimus *[auch ein P-gp-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Everolimus.	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Everolimus wird nicht empfohlen, da erwartet wird, dass Voriconazol die Everolimus-Konzentration signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
Sirolimus (2 mg als Einzeldosis)	In einer unabhängigen publizierten Studie: Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-fach Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-fach	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Sirolimus ist **kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3).
Tacrolimus (0,1 mg/kg als Einzeldosis)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus AUC_t ↑ 221 %	Bei Beginn einer Voriconazol-Therapie bei Patienten, die bereits Tacrolimus erhalten, wird empfohlen, die Tacrolimus-Dosis auf ein Drittel der Ausgangsdosis zu reduzieren und die Tacrolimus-Spiegel sorgfältig zu überwachen. Erhöhte Tacrolimus-Spiegel werden mit Nephrotoxizität in Verbindung gebracht. Beim Absetzen von Voriconazol müssen die Tacrolimus-Spiegel sorgfältig überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden.
Voclosporin	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Voclosporin.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Mycophenolsäure (1 g als Einzeldosis) *[UDP-Glucuronyltransferase-Substrat]*	Mycophenolsäure C_{max} ↔ Mycophenolsäure AUC_t ↔	Keine Dosisanpassung
Lipidsenkende Arzneimittel/HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Statine (z. B. Lovastatin) *[CYP3A4-Substrate]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, und könnte zu einer Rhabdomyolyse führen.	Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nicht vermieden werden kann, sollte eine Dosisreduktion des Statins erwogen werden.
Nichtsteroidale selektive Antagonisten des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR)		

Finerenon *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Finerenon.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Eplerenon *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Eplerenon.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
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.
Opioide		
Lang wirksame Opiate *[CYP3A4-Substrate]* Oxycodon (10 mg als Einzeldosis)	In einer unabhängigen publizierten Studie: Oxycodon C_{max} ↑ 1,7-fach Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-fach	Bei Oxycodon und anderen lang wirksamen Opiaten, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Hydrocodon), sollte eine Dosisreduktion erwogen werden. Es können häufige Kontrollen auf Opiat-assoziierte Nebenwirkungen notwendig werden.
Methadon (32 mg bis 100 mg einmal täglich) *[CYP3A4-Substrat]*	R-Methadon (aktiv) C_{max} ↑ 31 % R-Methadon (aktiv) AUC_{τ} ↑ 47 % S-Methadon C_{max} ↑ 65 % S-Methadon AUC_{τ} ↑ 103 %	Es wird eine häufige Kontrolle bezüglich Nebenwirkungen und Toxizität von Methadon, einschließlich QTc-Verlängerung, empfohlen. Eine Dosisreduktion von Methadon kann notwendig werden.
Kurz wirksame Opiate *[CYP3A4-Substrate]* Alfentanil (20 µg/kg als Einzeldosis, zusammen mit Naloxon) Fentanyl (5 µg/kg als Einzeldosis)	 In einer unabhängigen publizierten Studie: Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-fach In einer unabhängigen publizierten Studie: Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-fach	Eine Dosisreduktion von Alfentanil, Fentanyl und anderen kurz wirksamen Opiaten, die eine vergleichbare Struktur wie Alfentanil haben und durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Sufentanil), sollte erwogen werden. Es wird eine langfristige und häufige Kontrolle hinsichtlich Atemdepression und anderer Opiat-assoziierter Nebenwirkungen empfohlen.
Opioid-Rezeptorantagonisten		
Naloxegol *[CYP3A4-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Naloxegol.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)
Orale Kontrazeptiva		

Orale Kontrazeptiva* *[CYP3A4-Substrate, CYP2C19-Hemmer]* Norethisteron/Ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Norethisteron C_{max} ↑ 15 % Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Voriconazol C_{max} ↑ 14 % Voriconazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Es wird empfohlen, zusätzlich zur Kontrolle möglicher Nebenwirkungen von Voriconazol, auf Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva zu achten.
Steroide		
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).
Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten		
Tolvaptan *[CYP3A-Substrat]*	Obwohl nicht untersucht, führt Voriconazol wahrscheinlich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Tolvaptan.	**Kontraindiziert** (siehe Abschnitt 4.3)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Voriconazol 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 Voriconazol müssen Frauen im gebärfähigen Alter immer wirksame Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

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

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

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

Voriconazol 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	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
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:

Systemorganklasse	**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)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sinusitis	pseudomembranöse Kolitis		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Plattenepithelkarzinom (einschließlich SCC der Haut *in situ* oder Morbus Bowen)*,**			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose[1], Panzytopenie, Thrombozytopenie[2], Leukopenie, Anämie	Knochenmarksversagen, Lymphadenopathie, Eosinophilie	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	anaphylaktoide Reaktion	
Endokrine Erkrankungen			Nebennierenninsuffizienz, Hypothyreose	Hyperthyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	periphere Ödeme	Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Halluzination, Angst, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Verwirrtheitszustand			

System-organklasse	**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 des Nervensystems	Kopfschmerz	Konvulsion, Synkope, Tremor, erhöhter Muskeltonus[3], Parästhesie, Somnolenz, Schwindelgefühl	Hirnödem, Enzephalopathie[4], extrapyramidale Störung[5], periphere Neuropathie, Ataxie, Hypästhesie, Geschmacksstörung	hepatische Enzephalopathie, Guillain-Barré-Syndrom, Nystagmus	
Augenerkrankungen	Sehverschlechterung[6]	Netzhautblutung	Erkrankung des Nervus opticus[7], Papillenödem[8], 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[9]	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	Leberfunktionstest anomal	Gelbsucht, Gelbsucht cholestatisch, Hepatitis[10]	Leberversagen, Hepatomegalie, Cholezystitis, Cholelithiasis		
Erkrankungen der Haut und des	Ausschlag	Dermatitis exfoliativa,	Stevens-Johnson-Syndrom[8],	toxische epidermale	Lupus erythematodes

System-organklasse	**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)**
Unterhautgewebes		Alopezie, Ausschlag makulo-papulös, Pruritus, Erythem, Photo-toxizität**	Purpura, Urtikaria, Dermatitis allergisch, Ausschlag papulös, Ausschlag makulös, Ekzem	Nekrolyse[8], Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)[8], Angioödem, Keratosis actinica*, Pseudopor-phyrie, Erythema multiforme, Psoriasis, Medikamenten-ausschlag	integumentalis*, Ephelides*, Lentigo*
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rücken-schmerzen	Arthritis, Periostitis*,**		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen akut, Hämaturie	Nierentubulus-nekrose, Proteinurie, Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Fieber	Brustkorb-schmerz, Gesichts-ödem[11], 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
** Die Häufigkeitskategorie basiert auf einer Beobachtungsstudie mit Verwendung realer Daten aus sekundären Datenquellen in Schweden.
[1] Einschließlich febriler Neutropenie und Neutropenie.
[2] Einschließlich immunthrombozytopenischer Purpura.
[3] Einschließlich Nackenrigidität und Tetanie.
[4] Einschließlich hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und metabolischer Enzephalopathie.
[5] Einschließlich Akathisie und Parkinsonismus.
[6] Siehe Absatz „Sehverschlechterungen“ in Abschnitt 4.8.
[7] Verlängerte Neuritis optica wurde nach der Markteinführung berichtet. Siehe Abschnitt 4.4.
[8] Siehe Abschnitt 4.4.
[9] Einschließlich Dyspnoe und Belastungsdyspnoe.

[10] Einschließlich arzneimittelbedingten Leberschadens, Hepatitis toxisch, hepatozellulärer Schädigung und Hepatotoxizität.
[11] 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 Elektroretinogramm (ERG). Das ERG misst elektrische Ströme in der Retina. Die ERG-Veränderungen verstärkten sich während der 29-tägigen Behandlung nicht und bildeten sich nach Absetzen von Voriconazol vollständig zurück.

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

Hautreaktionen
Bei mit Voriconazol behandelten Patienten kam es in klinischen Studien 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 Voriconazol (siehe Abschnitt 4.4).

Sollte ein Patient einen Hautausschlag entwickeln, muss er engmaschig überwacht und Voriconazol 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 Voriconazol 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 xULN (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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 14α-Sterol-Demethylierung der Pilze, einem essenziellen Schritt in der Ergosterol-Biosynthese. Die Anhäufung von 14α-Methyl-Sterol korreliert mit einem nachfolgenden Verlust an Ergosterol in der Zellmembran von Pilzen und ist möglicherweise für die antimykotische Wirkung von Voriconazol verantwortlich. Es hat sich gezeigt, dass Voriconazol eine erhöhte Selektivität für Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen als für verschiedene Cytochrom-P450-Enzymsysteme von Säugetieren aufweist.

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

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

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

Die klinische Wirksamkeit (definiert als partielle oder vollständige Remission) wurde nachgewiesen bei Infektionen durch *Aspergillus* spp., einschließlich *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans, Candida* spp., einschließlich C. *albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis*, und bei einer 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 dermatiditis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp*., Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserholium rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, Penicillium* spp. einschl. *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis, Trichosporon* spp. einschließlich Infektionen durch *T. beigelii*.

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

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

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

Die Erreger, die am häufigsten Infektionen beim Menschen auslösen, sind u. a. *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* und *C. krusei*. Alle diese Erreger haben für Voriconazol in der Regel minimale Hemm-Konzentrationen (MHK) unter 1 mg/l.

Die *In-vitro*-Aktivität von Voriconazol gegenüber *Candida*-Spezies ist jedoch nicht einheitlich. Speziell für *C. glabrata* ist die MHK für Voriconazol bei Fluconazol-resistenten Isolaten proportional höher als bei Fluconazol-empfindlichen Isolaten. Daher sollten alle Anstrengungen unternommen werden, eine genaue Artbestimmung des *Candida*-Erregers durchzuführen. Bei Vorliegen eines Antimykotikaempfindlichkeitstests können die MHK-Werte auf Basis der Breakpoint-Kriterien des European Comittee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) interpretiert werden.

EUCAST Breakpoints

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

IE = insufficient evidence (keine ausreichenden Daten)
[1] 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.
[2] Im Allgemeinen sind die ECOFFs (epidemiological cut-off values) für diese Spezies höher als bei *C. albicans*.
[3] 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.

[4] 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."
[5] Im Allgemeinen liegen die ECOFFs für diese Spezies eine zweifache Verdünnungsstufe höher als bei *A. fumigatus*.
[6] 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.

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

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

Scedosporium- und *Fusarium*-Infektionen
Voriconazol erwies sich gegen folgende seltene pathogene Pilze als wirksam:

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

Fusarium spp.: 7 (3 vollständige und 4 partielle Remissionen) von 17 Patienten wurden erfolgreich mit Voriconazol behandelt. Von diesen 7 Patienten hatten 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 Zygomykose. Die Überlebensrate am Tag 180 lag bei 80,0 % (32/40) und nach 1 Jahr bei 70,0 % (28/40).

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Pharmakokinetik von Voriconazol ist infolge seiner Sättigungskinetik des Metabolismus nicht linear. Bei höheren Dosen wurden überproportionale Plasmaspiegel gemessen. Es wird geschätzt, dass

die Erhöhung der oralen Gabe von Voriconazol von 200 mg zweimal täglich auf 300 mg zweimal täglich durchschnittlich zu einer 2,5-fachen Zunahme der AUC_τ führt. Mit einer oralen Erhaltungsdosis von 200 mg (oder 100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg) erhält man eine Voriconazol-Exposition, die mit 3 mg/kg i.v. vergleichbar ist. Mit einer oralen Erhaltungsdosis von 300 mg (oder 150 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg) erhält man eine Voriconazol-Exposition, die mit 4 mg/kg i.v. vergleichbar ist. Bei intravenöser oder oraler Gabe der empfohlenen Anfangsdosen werden annähernde Steady-State-Plasmaspiegel innerhalb der ersten 24 Stunden erreicht. Ohne die Anfangsdosis wurden beim Großteil der Patienten mit den zweimal täglichen Erhaltungsdosen am 6. Behandlungstag Steady-State-Plasmaspiegel erreicht.

Resorption
Voriconazol wird nach oraler Einnahme schnell und fast vollständig resorbiert, wobei nach 1 bis 2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Voriconazol nach oraler Gabe beträgt etwa 96 %. Bei Mehrfachgaben von Voriconazol in Verbindung mit sehr fettreichen Mahlzeiten reduzierten sich die C_{max} und AUC_τ um 34 % bzw. 24 %. Die Resorption von Voriconazol wird durch Änderungen des Magen-pH-Werts nicht beeinflusst.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Voriconazol im Steady State beträgt ca. 4,6 l/kg, was auf eine ausgeprägte Gewebeverteilung schließen lässt. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 58 %. Liquorproben von 8 Patienten des Compassionate-Use-Programms erbrachten bei allen Patienten messbare Konzentrationen von Voriconazol.

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

Die interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Voriconazol ist groß.

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

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

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

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

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

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Geschlecht

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

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

Ältere Patienten

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Die im Vergleich zu Erwachsenen höhere intravenöse Erhaltungsdosis bei pädiatrischen Patienten ist auf die höhere Eliminationskapazität der pädiatrischen Patienten durch ein größeres Verhältnis von Leber- zu Körpermasse zurückzuführen. Bei Kindern mit Malabsorption und für ihr Alter sehr niedrigem Körpergewicht kann die orale Bioverfügbarkeit jedoch eingeschränkt sein. In diesem Fall wird eine intravenöse Gabe von Voriconazol empfohlen.

Bei der Mehrzahl der jugendlichen Patienten war die Voriconazol-Exposition mit der von Erwachsenen unter der gleichen Dosierung vergleichbar.
Bei jungen Jugendlichen mit einem geringen Körpergewicht wurde jedoch im Vergleich zu Erwachsenen eine niedrigere Voriconazol-Exposition beobachtet. Wahrscheinlich metabolisieren diese Personen Voriconazol mehr wie Kinder als wie Erwachsene. Auf Grundlage der pharmakokinetischen

Populationsanalyse sollten Jugendliche im Alter von 12 bis 14 Jahren, die weniger als 50 kg wiegen, die Kinderdosis erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
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_τ bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) um 233 % höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Die Proteinbindung von Voriconazol wurde durch die Leberinsuffizienz nicht beeinflusst.

In einer Studie mit oraler Mehrfachgabe war die AUC_τ bei Patienten mit mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh B) unter einer Erhaltungsdosis von 100 mg Voriconazol zweimal täglich ähnlich der bei Patienten mit normaler Leberfunktion unter 200 mg zweimal täglich. Pharmakokinetische Daten zu Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh C) liegen nicht vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In Reproduktionsstudien hat sich Voriconazol in Konzentrationen, die auch beim Menschen unter therapeutischen Dosen erreicht werden, bei Ratten als teratogen und bei Kaninchen als embryotoxisch erwiesen. In der Pränatal- und Postnatal-Studie an Ratten verlängerte Voriconazol bei niedrigeren Konzentrationen, als sie beim Menschen unter therapeutischen Dosen erreicht werden, die Dauer der Trächtigkeit und die Kontraktionszeit des Uterus und führte zu Dystokie mit Tod der Muttertiere und verringerter perinataler Überlebensrate der Jungtiere. Die Auswirkungen auf den Geburtsvorgang werden vermutlich durch artspezifische Mechanismen gesteuert, schließen eine Verringerung der Östradiolspiegel ein und entsprechen denen, die bei anderen Azol-Antimykotika ebenfalls beobachtet werden. Bei Konzentrationen, die vergleichbar mit denen waren, die beim Menschen unter therapeutischen Dosen erreicht werden, zeigte die Verabreichung von Voriconazol bei männlichen und weiblichen Ratten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon K29/32
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose 6cP
Titandioxid (E 171)
Lactose-Monohydrat
Macrogol 3350
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 30, 50 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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

DENK PHARMA GmbH & Co KG
Prinzregentenstr. 79
81675 München

8. ZULASSUNGSNUMMER

92759.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.02.2016 / 28.11.2019

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig