



Karlsruhe, den 23.11.2005

## Wichtige Information zu geänderter Dosierung von Vfend® bei Kindern

Sehr geehrte Damen und Herren,

aufgrund neuer Erkenntnisse wurde in die Produktinformationen zu unserem Antimykotikum Vfend® (Voriconazol) eine Änderung der Dosierungsempfehlungen bei Kindern in Abstimmung mit den zuständigen Behörden aufgenommen. Die neuen Dosierungsempfehlungen sind kürzlich von der EU-Kommission genehmigt worden. Da Vfend® das einzige in Deutschland verfügbare Azolantimykotikum zur Behandlung von systemischen Pilzinfektionen ist, für das eine uneingeschränkte Zulassung bei Kindern ab 2 Jahren vorliegt, möchten wir Sie umgehend auf diese wichtigen Änderungen hinweisen und nicht bis zum Vorliegen der neu gedruckten Fach- und Gebrauchsinformationen warten.

Die **neuen** Dosierungsempfehlungen für Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren lauten:

Kinder von 2 bis 12 Jahren	Intravenös	Oral
Anfangsdosis	Eine besondere intravenöse oder orale Anfangsdosis wird nicht empfohlen	
Erhaltungsdosis	7 mg / kg KG zweimal täglich	200 mg zweimal täglich

Die Empfehlung zur oralen Dosierung ergab sich aus Studien, in denen Vfend®-Suspension zum Einnehmen verabreicht wurde. Für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren wird daher die Suspension zum Einnehmen empfohlen.

Nach den bislang vorliegenden Erkenntnissen ist bei Kindern auch mit der jetzt empfohlenen höheren Dosierung nicht mit einem veränderten Nebenwirkungsprofil zu rechnen. Einen Auszug aus der neuen Fachinformation mit den geänderten Textpassagen finden Sie zusammen mit zusätzlichen Erläuterungen in der Anlage zu diesem Schreiben.

Wir bitten Sie, diese Information auch an alle Ärzte Ihrer Abteilung sowie ggf. an andere Kollegen weiterzureichen, die Vfend® bei Kindern einsetzen bzw. einsetzen könnten und bedanken uns sehr herzlich für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

ppa. Dr. med. M. Warmbold

i.V. Dr. med. K. Fritzsche

Anlage



## Zusätzliche Erläuterungen

Eine im letzten Jahr von *Walsh et al. (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004; 48:2166–2172)* veröffentlichte Arbeit hatte gezeigt, dass Kinder bei gleicher gewichtsbezogener Dosierung von Vfend® niedrigere Serumspiegel als Erwachsene aufweisen. So wurden mit 4 mg/kg Vfend® intravenös bei Kindern Spiegel erreicht, die etwa denjenigen von Erwachsenen mit 3 mg/kg entsprechen.

Eine gepoolte Analyse pharmakokinetischer Daten von insgesamt 82 Kindern führte nun zu der Empfehlung, bei intravenöser Anwendung gewichtsbezogen mit 2 x tgl. 7 mg/kg Körpergewicht zu dosieren, bei oraler Anwendung jedoch für alle Kinder von 2 bis 12 Jahren einheitlich 200 mg (2 x tgl.) einzusetzen. Dieser Empfehlung liegt ein bei Kindern beobachteter genereller Trend zu niedriger Bioverfügbarkeit bei niedrigerem Körpergewicht und hoher Bioverfügbarkeit bei höherem Körpergewicht zugrunde; erst ältere Kinder erreichen die von Erwachsenen bekannte hohe orale Bioverfügbarkeit von Vfend® mit über 90 %.

Die im Vergleich zu Erwachsenen höhere intravenöse Erhaltungsdosis bei Kindern wird auf deren größere Eliminationskapazität aufgrund eines größeren Verhältnisses der Leber- zur Körpermasse zurückgeführt. Als mögliche Ursachen für die niedrigere orale Bioverfügbarkeit bei Kindern mit niedrigerem Körpergewicht werden eine höhere metabolische Aktivität des Cytochrom-P450-Systems in der Darmwand, eine schnellere Darmpassage und eine niedrigere intestinale Absorptionskapazität diskutiert.



## **Aktualisierung der Fachinformation Vfend® (im Druck), Stand Oktober 2005:**

(Auflistung sämtlicher Änderungen gegenüber der Version März 2005 in **Fettdruck**)

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

...

#### Anwendung bei Kindern:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Jugendliche von 12 bis 16 Jahren:

Dosierung wie bei Erwachsenen.



#### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

...

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

...

##### Anwendung bei Kindern

Die Sicherheit von Voriconazol wurde bei 245 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren untersucht. 87 pädiatrische Patienten wurden in pharmakokinetischen Studien mit Voriconazol behandelt und 158 im Rahmen von Therapieversuchen vor der Zulassung (compassionate use). Das Nebenwirkungsprofil bei diesen 245 pädiatrischen Patienten war ähnlich dem von Erwachsenen.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

...

##### Kinder

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

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

Ein Vergleich der pharmakokinetischen Daten der Kinder mit denen der Erwachsenen ergab, dass bei Kindern eine intravenöse Erhaltungsdosis von 7 mg / kg KG zweimal täglich nötig ist, um eine vergleichbare Exposition zu erreichen, wie sie bei



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

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

### 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

...

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

Körpergewicht (kg)	Benötigtes Volumen von VFEND-Konzentrat (10 mg / ml) für:			
	3 mg / kg (Anzahl Durchstechflaschen)	4 mg / kg (Anzahl Durchstechflaschen)	6 mg / kg (Anzahl Durchstechflaschen)	7 mg / kg (Anzahl Durchstechflaschen)
10	-	4,0 ml (1)	-	7,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	10,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	14,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	17,5 ml (1)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	21,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	24,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	28,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	31,5 ml (2)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	35,0 ml (2)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	-
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	-
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	-
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

...

*Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

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

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2005