

## SYNOPSIS

## ANNEX I

<b>Name of Sponsor/Company:</b> Hannover Clinical Trial Center GmbH Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 533-3330 FAX: +49 (511) 533-33399 E-mail:vdleyen@clinical-trial-center.de	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	<b>(For National Authority Use only)</b>
<b>Name of Finished Product:</b> VFEND®	<b>Volume:</b>	
<b>Name of Active Ingredient:</b> Voriconazol	<b>Page:</b> S.13 ff	
<b>Title of Study:</b> Monozentrische, prospektiv durchgeführte Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Voriconazol nach einmaliger und wiederholter intravenöser Gabe von 2x 4 mg/kg pro Tag bei niereninsuffizienten Patienten mit Genius-Dialyse-Therapie unter besonderer Berücksichtigung einer möglichen Kumulation des Lösungsvermittlers SBEDC.		
<b>Investigators:</b> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> MHH, Abteilung für Pneumologie Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 532-3454 FAX: +49 (511) 532-3353 E-mail: <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> MHH, Abteilung für Pneumologie Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 532-3530 FAX: +49 (511) 532-3353 E-mail: <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>		
<b>Study centre(s):</b> Medizinische Hochschule Hannover Abteilung für Pneumologie Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 532-3454 FAX: +49 (511) 532-3353 E-mail: <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>		
<b>Studied period (years):</b> 1 Jahr <b>(date of first enrolment)</b> 24. März 2008 <b>(date of last completed)</b> 25. Mai 2008	<b>Phase of development:</b> Phase IIIb	
<b>Objectives:</b> Die Häufigkeit von Systemmykosen durch Aspergillus spp. und Candida spp. hat in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen. Hintergrund dieser Entwicklung ist vor allem die steigende Zahl immunsupprimierter Patienten, z.B. nach Tumorthherapie oder Organtransplantation. Lange Zeit war das Angebot an wirksamen Antimykotika bei diesen schweren, lebensbedrohlichen Infektionen sehr dürrtig und vor allem beschränkt auf Amphotericin B (AMPHOTERICIN B®). Voriconazol (VFEND®) ist ein neues Triazol-Antimykotikum zur Therapie invasiver Mykosen. Im direkten Vergleich mit Amphotericin B erwies es sich als therapeutisch gleichwertig oder überlegen. Voriconazol wird zweimal täglich in einer Dosierung von 200 mg oral oder 4 mg/kg intravenös verabreicht. Das Vorhandensein sowohl einer intravenösen als auch einer oralen Applikationsform ermöglicht eine Sequenztherapie und		

kann zu einer Verkürzung der Krankenhausliegedauer des Patienten und somit zu einer Einsparung von Behandlungskosten führen. Trotz guter oraler Bioverfügbarkeit ist besonders in frühen Stadien der Erkrankung häufig besonders aufgrund der Schwere der Pilzinfektion eine intravenöse Applikation des Voriconazols notwendig. Es wird damit eine sichere und schnelle Arzneistoffkonzentration am Wirkort gewährleistet. Andererseits gilt Voriconazol als sehr schlecht wasserlöslich, so dass für die Herstellung der Infusionslösung ein Lösungsvermittler benötigt wird. SBECD (Sulfobutyl-Ether- $\beta$ -Cyclodextrin-Natrium) ist eine pharmakologisch inertes Cyclodextrinderivat, welches ausschließlich renal durch glomeruläre Filtration eliminiert wird. Wegen einer möglichen Kumulation von SBECD bei Niereninsuffizienz mit nachfolgend resultierender Toxizität ist eine Verabreichung von intravenösem Voriconazol bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen. Aufgrund der schlechten Datenlage gilt selbiges auch für Patienten mit gleichzeitiger Hämodialyse-/Hämofiltrationstherapie. Es sollte daher in dieser Studie die Pharmakokinetik von intravenösem Voriconazol nach einmaliger und wiederholter Gabe von 4 mg/kg pro Tag bei niereninsuffizienten Patienten mit Genius-Dialyse-Therapie unter besonderer Berücksichtigung einer möglichen Kumulation des Lösungsvermittlers SBECD untersucht werden.

**Methodology:** In diese Studie sollten niereninsuffiziente, dialysepflichtige Patienten mit begleitender Genius-Dialyse-Therapie eingeschlossen werden, bei denen aufgrund einer invasiven Pilzinfektion die Gabe eines intravenösen Breitspektrantimykotikums von Nöten war. Bei Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien erhielten die Patienten eine zweimal tägliche intravenöse Gabe von 4 mg/kg Voriconazol. Auf die übliche Loading dose von 6 mg/kg am Tag 1 wurde bewusst verzichtet, um die Verhältnisse einer möglichen Kumulation des Lösungsvermittlers SBECD genauer beschreiben zu können. Die Patienten wurden täglich dialysiert. An den Tagen 1 und 5 erfolgten vor und zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Medikamentengabe Blutentnahmen. Nach entsprechender Plasmapräparation erfolgte die Messung der Voriconazol- und SBECD-Konzentrationen mit validierten HPLC-Methoden.

**Number of patients (planned and analysed):** 12

**Diagnosis and main criteria for inclusion:**

Die primäre Diagnose in dieser Studie war eine behandlungsbedürftige invasive Pilzinfektion. Lag bei dem Patienten gleichzeitig eine dialysepflichtige akute Niereninsuffizienz vor, kam ein Studieneinschluss in Frage. Ein Patient wurde nicht eingeschlossen, wenn einer der folgenden Ausschlusskriterien vorlag:

*Ausschlusskriterien*

- Patienten, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneintritt an einer anderen klinischen Studie teilgenommen bzw. eine Prüfmedikation erhalten haben oder während dieser Studie eine andere Prüfmedikation erhalten werden
- Patientinnen in der Schwangerschaft oder Stillphase
- Vorhandensein von Kontraindikationen gegenüber dem Prüfpräparat oder anderen Azolen
- bekannte oder verdächtige Überempfindlichkeit gegenüber dem Prüfpräparat oder anderen Azolen
- Patienten, die innerhalb der letzten 48 Stunden vor Studieneintritt ein Antimykotikum erhielten
- Patienten mit einer progressiv tödlich verlaufenden Erkrankung mit einer Lebenserwartung < 3 Monate
- Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf Epilepsie oder ein erhöhtes Anfallsrisiko
- Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung
- bekannte angeborene oder erworbene Immundefizienz (z.B. HIV)
- immunsuppressive Therapie mit Immunmodulatoren, wie Zytostatika, Ciclosporin A, Tacrolimus, Antilymphozytenseren, monoklonale Antikörper, etc.
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte

**Test product, dose and mode of administration, batch number:**

VFend® (Pfizer GmbH), Ampullen (10 mg/mL) zur i.v. Infusion. Die Patienten erhielten eine zweimal tägliche intravenöse Gabe von 4 mg/kg Voriconazol.

**Duration of treatment:** 7 Tage

**Reference therapy, dose and mode of administration, batch number:**

n/a

## ANNEX 1

<b>Name of Sponsor/Company:</b> Hannover Clinical Trial Center GmbH [REDACTED] Carl-Neuberg-Str. 1 D-30625 Hannover Telefon: +49 (511) 533-3330 FAX: +49 (511) 533-33399 E-mail: [REDACTED]	<b>Individual Study Table Referring to Part of the Dossier</b>	<b>(For National Authority Use Only)</b>
<b>Name of Finished Product:</b> VFEND®	<b>Volume:</b>	
<b>Name of Active Ingredient:</b> Voriconazol	<b>Page:</b> S.13 ff	
<b>Criteria for evaluation:</b>  <p><b>Pharmacokinetics:</b> Folgende Pharmacokinetikparameter von Voriconazol und SBECD im Plasma wurden nach einmaliger (Tag 1) und wiederholter (Tag 5) intravenöser Voriconazol-Gabe berechnet: <math>C_{max}</math>, <math>C_{min}</math>, <math>AUC_{Last}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>V_{ss/f}</math>, <math>MRT</math>, <math>CL_{tot}</math>.</p> <p><b>Safety:</b> Jeder Patient, der wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielt, wurde in die Sicherheitsauswertung eingeschlossen. Die folgenden Parameter wurden während der gesamten Studienperiode in die Sicherheitsevaluierung einbezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Körperliche Untersuchung inklusive Vitalzeichen (RR und Herzfrequenz)</li> <li>- Engmaschiges Monitoring für unerwünschte Ereignisse</li> <li>- Labortechnische Untersuchungen: Bei Abweichungen der Laborwerte in den Bereichen Hämatologie und Klinische Chemie vom Normalwertbereich beurteilte der Prüfarzt, ob es sich um eine klinisch signifikante Abweichung handelte.</li> </ul> <p><b>Statistical methods:</b> Alle demographischen Daten, pharmakokinetischen Ergebnisse und auch alle aufgetretenen Voriconazol-Nebenwirkungen wurden statistisch ausgewertet und wenn möglich graphisch dargestellt.</p>		
<b>SUMMARY - CONCLUSIONS</b>  <p><b>PATIENTS:</b> In die vorliegende Studie wurden 4 Intensivpatienten (3 Frauen, Alter 60-79 Jahre) mit dialysepflichtigem akuten Nierenversagen im Rahmen eines septischen Schocks eingeschlossen. Bei V.a. eine invasive Pilzinfektion erfolgte jeweils die empirische Gabe von intravenösem Voriconazol in der Dosierung von 2x 4mg/Tag. Die Patienten wurden täglich über mindestens 6 Stunden dialysiert. Bei einem Patienten kam es am Tag 2 nach Therapieeinleitung zu einem Einsetzen der Spontandiurese, so dass eine Dialysebehandlung in den nachfolgenden Tagen nicht mehr von Nöten war. Zudem wurde bei dem Patienten im Rahmen des Monitorings ein Screening failure (Vorthherapie mit Fluconazol) festgestellt. Die anderen 3 Patienten durchliefen die Studie entsprechend der Protokollvorgabe. Aber auch bei einem dieser 3 Patienten wurde im Nachhinein, ebenfalls im Rahmen des Monitorings durch den Sponsor der Studie, ein Screening failure (Vorthherapie mit Fluconazol) festgestellt, so dass ein nachträglicher Studienausschluss erfolgte.</p> <p>Aufgrund von Rekrutierungsproblemen (häufiges Vorliegen von Kontraindikation, wie z.B. Vorthherapie mit Antimykotika, immunsuppressive Therapie, etc.) erfolgte kein Einschluss weiterer Patienten. Das Ziel des Einschlusses von 12 Patienten wurde somit nicht erreicht.</p> <p><b>SAFETY RESULTS:</b> Unerwünschte Ereignisse in Bezug auf die Voriconazoltherapie oder die Dialysebehandlung wurden nicht registriert. Drei Patienten verstarben im weiteren stationären Verlauf, aber in zeitlichem Abstand zum Studienende, an den Folgen ihrer schweren Grunderkrankung (septisches Multiorganversagen). Ein Zusammenhang mit der Prüfsubstanzgabe bestand nicht.</p> <p><b>PHARMACOKINETICS:</b> Die Untersuchungen zur single dose (Tag 1) und multiple dose (Tag 5) Pharmacokinetik von SBECD und Voriconazol wurden für 3 der 4 Patienten komplett abgeschlossen. Bei Patient 4 setzte die Diurese am Tag 2 spontan wieder ein, so dass eine weitere Dialyse-Therapie und somit eine Bestimmung der PK am Tag 5 nicht von Nöten war. Der Vergleich der mittleren SBECD-Plasmakonzentrationen über die Zeit an den Tagen 1 und 5 sind der Abbildung 1 zu entnehmen. Hierbei erkennt man gut, dass es trotz täglicher Genius-Dialyse-Therapie zu einer deutlichen Kumulation des Lösungsvermittlers im Patienten-Plasma kam. Gestützt wird diese Aussage durch den Nachweis einer Verdreifachung der <math>AUC_{Last}</math> von 1598 mg•h/L am Tag 1 auf 4584 mg•h/L am Tag 5. Darüber hinaus hat sich die terminale HWZ von 8.7 h am Tag 1 auf 15.1 h am Tag 5 nahezu</p>		

verdoppelt. Eine Signifikanz der Veränderungen kann bei 3 untersuchten Patienten nicht angenommen werden.

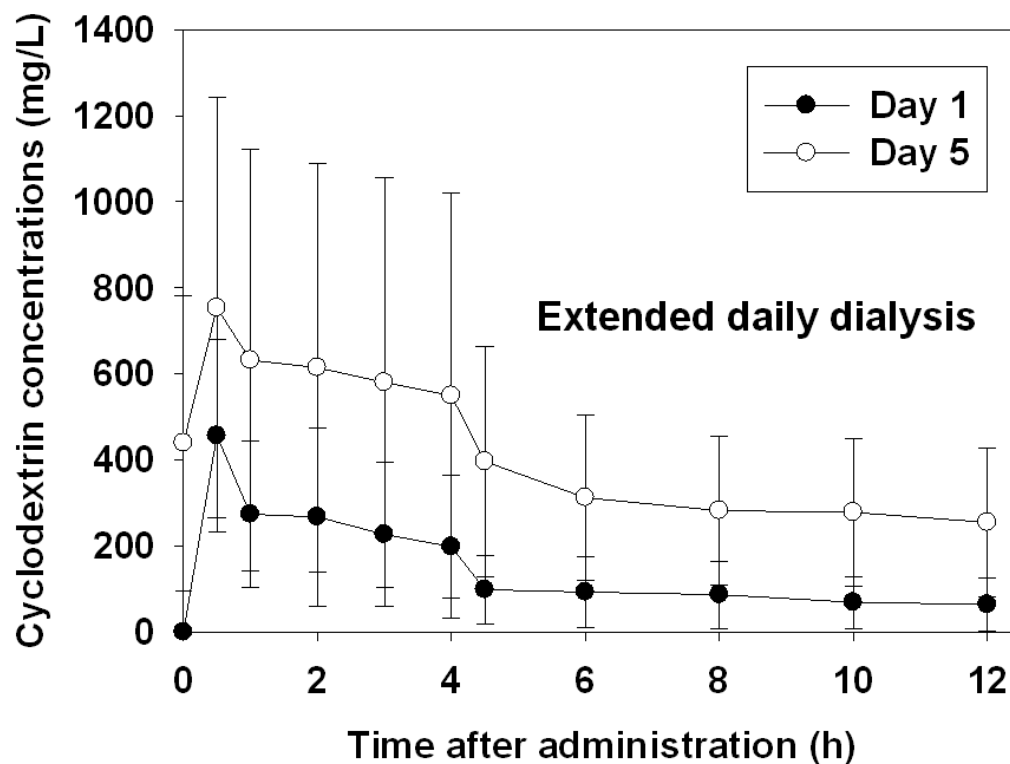


Abbildung 1:

Die in dieser Studie ermittelten Plasmakonzentrationen und PK-Parameter ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $AUC_{Last}$ ,  $t_{1/2}$ ) nach einmaliger und wiederholter Voriconazol-Gabe waren mit den Literaturwerten nierengesunder Probanden vergleichbar. Eine Substanzkumulation über die Zeit wurde ausgeschlossen. Ein Einfluss der Dialysetherapie auf die Voriconazol-Plasmakonzentrationen besteht nicht.

#### CONCLUSION:

Trotz der niedrigen Patientenzahl in dieser Studie kann zusammenfassend gesagt werden, dass es trotz intensivierter täglicher Dialyse mittels Genius®-Dialyse-System zu einer deutlichen Kumulation des Lösungsvermittlers Cyclodextrin unter intravenöser Voriconazol-Therapie kommt. Bei ungeklärter Sicherheit einer solchen Kumulation sehen wir damit die Nichtempfehlung einer Gabe der intravenösen Applikationsform des Antimykotikums bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Notwendigkeit einer Dialysetherapie als gerechtfertigt an. Ähnliches ist auch für andere, ebenfalls schlecht wasserlösliche Substanzen mit Cyclodextrin-Zusatz, wie z.B. intravenöses Itraconazol anzunehmen. Bei überwiegend hepatischer Metabolisierung und somit fehlendem Einfluss einer Dialysetherapie auf die Voriconazol-PK kann dagegen die Gabe der oralen Darreichungsform bei Patienten terminaler Niereninsuffizienz erfolgen.

Studienleiter und Direktor der Klinik für Pneumologie  
Medizinische Hochschule Hannover

Date of the report: 11.11.2009

Kurztitel: Voriconazol-Niere

EudraCT-Nummer: 2007-000242-12

**Probandenstatus:**

Item	Trial status:	
1.	Details	patient planned to enrol 12
		screened 4
		screening failures 2
		enrolled 2
		completed protocol 2
		Lost-to-follow-up 0
		dropped out 0
		Patient dropped out due to SAE 0
		other reasons 0
		Date of first subject screened 24.03.2008
		Date of first subject enrolled 24.03.2008
		Date of last subject screened 13.11.2008
		Date of last subject enrolled 19.05.2008
	Monitoring	Date of trial site initiation visit 31.05.2007
		Date of trial site close out visit 19.02.2010

**Studiendauer pro Patient:**

Die Studiendauer beträgt für jeden Patienten 7 Tage inklusive Therapiephase inklusive einer Nachuntersuchung.

## ADDITIONAL REQUIREMENTS ACCORDING TO § 42B AMG

Address of Sponsor <sup>1</sup> : Recorded in Annex I
Phase of development: IIIb
Name(s) of all Principal Investigator(s) and Name(s) and Address(es) of Study Centre(s) <sup>1,2</sup> : Recorded in Annex I
Information about Subsequent Substantial Amendments of Study Protocol: <u>First submission:</u> Study Protocol Vs.5.0 date: 06.03.2007 <u>Subsequent substantial amendments:</u> SA 1 Study Protocol Vs.6.0 date: 08.05.2007
Information about Temporary Halt(s) and Premature Termination of the Trial: <u>Premature Termination of the trial:</u> 08.09.2009

<sup>1</sup> if not recorded in Annex I.

<sup>2</sup> informed consent(s) of principal investigator(s) is/are required according to German data protection law. If a principal investigator is not consent, only the name and address of the study centre have to be recorded.