

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Accordpharma 200 mg  
prášok na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Po rekonštitúcii jeden ml obsahuje 10 mg vorikonazolu. Rekonštituovaný liek vyžaduje pred podaním ďalšie riedenie.

#### Pomocné látka zo známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 060 mg cyklodextrínov, čo zodpovedá 103 mg/ml po rekonštitúcii v 20 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.  
Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Vorikonazol je širokospektrálne triazolové antimykotikum a je indikovaný dospelým a deťom vo veku od 2 rokov pri nasledovných indikáciách:

Liečba invazívnej aspergilózy.

Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.

Liečba flukonazol-rezistentných závažných invazívnych kandidóz (vrátane *C. krusei*).

Liečba závažných mykóz vyvolaných rodmi *Scedosporium spp.* a *Fusarium spp.*

Voriconazole Accordpharma je primárne určený pacientom s progresívnymi, potenciálne život ohrozujúcimi infekciami.

Profylaxia invazívnych mykotických infekcií u vysoko rizikových pacientov s alogénnou transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek (*hematopoietic stem cell transplant, HSCT*).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciémia, sa majú monitorovať a upraviť, ak je to potrebné, pred začatím a počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.4).

Voriconazole Accordpharma sa odporúča podávať rýchlosťou maximálne 3 mg/kg/h počas 1 až 3 hodín.

Vorikonazol môže byť dostupný v ďalších silách a liekových formách.

### Liečba

#### *Dospelí*

Liečba sa musí začať nasycovacou dávkou buď intravenózne alebo perorálne podávaným liekom Voriconazole Accordpharma, aby sa prvý deň dosiahli plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu. Vysoká biologická dostupnosť (96 %; pozri časť 5.2) po perorálnom podaní umožňuje v prípade, že to klinický stav dovoľí, prechod z intravenózneho podania na perorálne.

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledovnej tabuľke:

	Intravenózne	Perorálne	
		Pacienti s hmotnosťou 40 kg a viac*	Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 40 kg*
<b>Režim pri nasycovacej dávke (prvých 24 hodín)</b>	6 mg/kg každých 12 hodín	400 mg každých 12 hodín	200 mg každých 12 hodín
<b>Udržiavacia dávka (po prvých 24 hodinách)</b>	4 mg/kg dvakrát denne	200 mg dvakrát denne	100 mg dvakrát denne

\*To sa tiež vzťahuje na pacientov vo veku 15 rokov a starších

#### *Dĺžka trvania liečby*

Dĺžka trvania liečby má byť čo najkratšia, v závislosti od klinickej a mykologickej odpovede pacienta. Pri dlhodobej expozícii vorikonazolu viac ako 180 dní (6 mesiacov) sa vyžaduje starostlivé zhodnotenie pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.1). Klinické údaje dokazujúce bezpečnosť intravenózne podávaného hydroxypropylbetadexu v dlhodobej liečbe sú obmedzené (pozri časť 5.2).

#### *Úprava dávky (Dospelí)*

Ak pacient nie je schopný tolerovať intravenóznou dávkou 4 mg/kg dvakrát denne, znížte dávku na 3 mg/kg dvakrát denne.

Ak je pacientova odpoveď na liečbu nedostatočná, udržiavacia dávka sa môže zvýšiť na 300 mg dvakrát denne pri perorálnom podaní. U pacientov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg sa perorálna dávka môže zvýšiť na 150 mg dvakrát denne.

Ak pacient nie je schopný tolerovať liečbu zvýšenou dávkou, znižujte perorálnu dávku postupne po 50 mg na udržiavaciu dávku 200 mg dvakrát denne (alebo 100 mg dvakrát denne u pacientov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg).

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

#### *Deti (vo veku 2 až < 12 rokov) a mladí dospelí s nízkou telesnou hmotnosťou (vo veku 12 až 14 rokov a < 50 kg)*

Keďže vorikonazol sa u mladých dospelých metabolizuje podobne ako u detí než ako u dospelých, vorikonazol sa má u mladých dospelých dávkovať ako u detí.

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

	<b>Intravenózne</b>	<b>Perorálne</b>
<b>Režim pri nasycovacej dávke</b> (prvých 24 hodín)	9 mg/kg každých 12 hodín	Neodporúča sa
<b>Udržiavacia dávka</b> (po prvých 24 hodinách)	8 mg/kg dvakrát denne	9 mg/kg dvakrát denne (maximálna dávka 350 mg dvakrát denne)

Poznámka: Na základe analýzy farmakokinetiky u populácie 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 26 imunokompromitovaných dospelých vo veku 12 až < 17 rokov.

Odporúča sa začať liečbu intravenóznym režimom a perorálny režim sa má zvážiť len po významnom klinickom zlepšení. Je potrebné poznamenať, že intravenózna dávka 8 mg/kg poskytne približne 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako perorálna dávka 9 mg/kg.

*Všetci ostatní dospelí (vo veku od 12 do 14 rokov a  $\geq 50$  kg; vo veku od 15 do 17 rokov bez ohľadu na telesnú hmotnosť)*

Vorikonazol sa má dávkovať ako u dospelých.

*Úprava dávkovania (deti [vo veku 2 až < 12 rokov] a mladí dospelí s nízkou telesnou hmotnosťou [vo veku 12 až 14 rokov a < 50 kg])*

Ak je odpoveď pacienta na liečbu nedostatočná, intravenózna dávka sa môže zvýšiť postupne o 1 mg/kg. Ak pacient nie je schopný liečbu tolerovať, znížte intravenóznou dávku postupne o 1 mg/kg.

Použitie u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa neskúmalo (pozri časti 4.8 a 5.2).

#### Profylaxia u dospelých a detí

S profylaxiou sa má začať v deň transplantácie a môže sa podávať až do 100 dní.

Profylaxia má byť čo najkratšia v závislosti od rizika vzniku invazívnej mykotickej infekcie (IFI, invasive fungal infection) definovanej neutropéniou alebo imunosupresiou. Len v prípade pretrvávajúcej imunosupresie alebo choroby spôsobenej reakciou štepu proti príjemcovi (GvHD, graft versus host disease) sa s profylaxiou môže pokračovať až do 180 dní po transplantácii (pozri časť 5.1).

#### *Dávkovanie*

Odporúčaný režim dávkovania pri profylaxii je rovnaký ako pri liečbe v príslušných vekových skupinách. Pozri tabuľky s liečbou vyššie.

#### *Dĺžka trvania profylaxie*

Bezpečnosť a účinnosť používania vorikonazolu viac ako 180 dní sa v klinických štúdiách dostatočne neskúmali.

Používanie vorikonazolu v profylaxii viac ako 180 dní (6 mesiacov) vyžaduje starostlivé zhodnotenie pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.1). Klinické údaje dokazujúce bezpečnosť intravenózne podávaného hydroxypropylbetadexu v dlhodobej liečbe sú obmedzené (pozri časť 5.2).

#### Nasledovné pokyny platia pre liečbu, ako aj pre profylaxiu

#### *Úprava dávkovania*

V prípade nedostatočnej účinnosti alebo nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou sa pri použití v profylaxii neodporúčajú úpravy dávky. V prípade nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou sa musí zvážiť vysadenie vorikonazolu a použitie alternatívnych antimykotík (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Úpravy dávkovania v prípade súbežného podávania

Rifabutín alebo fenytoín sa môžu podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 5 mg/kg intravenózne dvakrát denne, pozri časti 4.4 a 4.5.

Efavirenz sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 400 mg každých 12 hodín a dávka efavirenzu zníži o 50 %, t. j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom skončí, dávka efavirenzu sa má vrátiť na pôvodnú hodnotu (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Staršie osoby

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) dochádza k akumulácii intravenózneho vehikula, hydroxypropylbetadexu. Vorikonazol sa má týmto pacientom podávať v perorálnej forme s výnimkou, keď po posúdení miery rizika a benefitu pre pacienta vychádza intravenózna aplikácia ako prospešnejšia. U týchto pacientov treba dôsledne sledovať hladiny sérového kreatinínu a pri ich vzostupe treba uvažovať o zmene liečby vorikonazolom na perorálnu (pozri časť 5.2). Použitie u pacientov, ktorí nie sú hemodialyzovaní sa neodporúča.

Vorikonazol je hemodialyzovaný s klírensom 121 ml/min. 4-hodinová dialýza neodstráni adekvátne množstvo vorikonazolu, aby bol dôvod na úpravu dávkovania.

Intravenózne vehikulum, hydroxypropylbetadex, je hemodialyzované s klírensom  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Odporúča sa dodržať štandardný dávkovací režim so zachovaním nasycovacej dávky, ale udržiavaciu dávku vorikonazolu u pacientov s mierne až stredne závažnou cirhózou (Childovo-Pughovo skóre A a B) treba znížiť na polovicu (pozri časť 5.2).

Vorikonazol sa neskúmal u pacientov so závažnou chronickou hepatálnou cirhózou (Childovo-Pughovo skóre C).

Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti používania lieku Voriconazole Accordpharma u pacientov s abnormálnymi hepatálnymi funkčnými testami (aspartátaminotransferáza [AST], alanínaminotransferáza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] alebo celkový bilirubín > 5-násobok hornej hranice normálu).

Liečba vorikonazolom sa spája so zvýšenými hepatálnymi funkčnými testami a klinickými prejavmi hepatálneho poškodenia, ako je ikterus, preto sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže podávať len v tom prípade, keď prínos pre pacienta preváži potenciálne riziko. Pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene treba starostlivo monitorovať na liekovú toxicitu (pozri časť 4.8).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Voriconazole Accordpharma u detí vo veku do 2 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Klinické údaje dokazujúce bezpečnosť intravenózne podávaného hydroxypropylbetadexu u pediatrickej populácie sú obmedzené.

#### Spôsob podávania

Pred podaním vo forme intravenózne infúzie sa liek Voriconazole Accordpharma musí rekonštituovať a riediť (pozri časť 6.6). Nie je určený na podanie vo forme bolusovej injekcie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý na

CYP3A4 a u ktorých sú zvýšené plazmatické koncentrácie spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi reakciami (pozri časť 4.5):

- terfenadín, astemizol
- cisaprid
- pimozid, lurazidón
- chinidín
- ivabradín
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín)
- sirolimus
- naloxegol
- tolvaptán
- finerenón
- venetoklax: súbežné podávanie je kontraindikované na začiatku a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu.

Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované s liekmi, ktoré indukujú CYP3A4 a významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu:

- Súbežné podávanie s rifampicínom, karbamazepínom, dlhodobo pôsobiacimi barbiturátmi napr. fenobarbitalom a ľubovníkom bodkovaným (pozri časť 4.5).
- Efavirez:  
Súbežné podávanie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenu 400 mg jedenkrát denne alebo vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.5). Pre informácie o súbežnom podávaní vorikonazolu a nižších dávok efavirenu, pozri časť 4.4.
- Ritonavir:  
Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (400 mg a viac dvakrát denne), je kontraindikované (pozri časť 4.5). Pre informácie o súbežnom podávaní s nižšími dávkami ritonaviru, pozri časť 4.4

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Hypersenzitivita

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní lieku Voriconazole Accordpharma pacientom s hypersenzitivitou na iné azoly (pozri tiež časť 4.8).

##### Dĺžka liečby

Intravenózna liečba nemá trvať dlhšie ako 6 mesiacov (pozri časť 5.3).

##### Kardiovaskulárny systém

Vorikonazol bol spájaný s predĺžením QTc intervalu. U pacientov liečených vorikonazolom, u ktorých boli prítomné rizikové faktory, ako je kardiotoxická chemoterapia v anamnéze, kardiomyopatia, hypokaliémia a súčasne boli liečení liekmi, ktoré k týmto stavom mohli prispieť, sa vyskytli zriedkavé prípady arytmie typu *torsades de pointes*. Vorikonazol sa musí opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko arytmií, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu
- kardiomyopatia, obzvlášť keď je prítomné srdcové zlyhávanie
- sínusová bradykardia
- prítomné symptomatické arytmie
- súčasne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Poruchy elektrolytov, ako je hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciiémia sa majú monitorovať a upravovať, ak je to potrebné, pred začatím alebo počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.2). U zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná štúdia, ktorá skúmala vplyv jednorazových dávok vorikonazolu

až po štvornásobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U žiadneho zo skúšaných jedincov nebol zistený interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms (pozri časť 5.1).

#### Reakcie súvisiace s podaním infúzie

Reakcie súvisiace s podaním infúzie, predovšetkým sčervenenie a nauzea, sa pozorovali počas intravenózneho aplikácie vorikonazolu. Podľa závažnosti symptómov sa má zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

#### Hepatotoxicita

V klinických skúšaní sa počas liečby vorikonazolom vyskytli prípady závažných hepatálnych reakcií (vrátane hepatitídy, cholestázy a fulminantného hepatálneho zlyhania, vrátane úmrtí pacientov). Prípady hepatálnych reakcií sa zaznamenali primárne u pacientov so závažným základným ochorením (prevažne hematologické malignity). Prechodné hepatálne reakcie, vrátane hepatitídy a ikteru, sa vyskytli u pacientov bez ďalších identifikovateľných rizikových faktorov. Porucha funkcie pečene bola po prerušení liečby zvyčajne reverzibilná (pozri časť 4.8).

#### Monitorovanie hepatálnej funkcie

Pacienti dostávajúci liek Voriconazole Accordpharma sa musia dôkladne monitorovať pre výskyt hepatotoxicity. Klinická liečba má zahŕňať laboratórne vyhodnocovanie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby liekom Voriconazole Accordpharma a minimálne raz týždenne počas prvého mesiaca liečby. Liečba má byť čo najkratšia, ako je možné; ak však pokračuje na základe posúdenia pomeru prínosu a rizika (pozri časť 4.2), frekvenciu monitorovania možno znížiť na raz mesačne, ak nedošlo k zmenám v hepatálnych funkčných testoch.

Ak sa hepatálne funkčné testy nápadne zvýšia, liečba liekom Voriconazole Accordpharma sa má prerušiť, pokiaľ lekárske posúdenie pomeru prínosu a rizika neodôvodní pokračovanie liečby.

Monitorovanie funkcie pečene sa má vykonávať ako u detí, tak aj u dospelých.

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie

##### • Fototoxicita

Okrem toho liečba liekom Voriconazole Accordpharma sa spája s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo, aktinická keratóza a pseudoporfyria. Existuje možné zvýšené riziko kožných reakcií/toxicity pri súbežnom užívaní s fotosenzibilizujúcimi látkami (napr. metotrexát atď). Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby liekom Voriconazole Accordpharma vyhýbali expozícii priamemu slnečnému svetlu a používali prostriedky ako ochranný odev a krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF, sun protection factor).

##### • Skvamocelulárny karcinóm kože (SCC)

Skvamocelulárny karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) bol počas liečby hlásený u niektorých pacientov s hlásenými fototoxickými reakciami. Ak sa objaví fototoxická reakcia, má sa uskutočniť konzultácia s viacerými špecialistami a pacienta treba poslať k dermatológovi. Má sa zvážiť ukončenie liečby liekom Voriconazole Accordpharma a použitie alternatívnych antimykotík. Ak však liečba liekom Voriconazole Accordpharma pokračuje, dermatologické vyšetrenie sa má robiť systematicky a pravidelne, aby bolo možné včas odhaliť a liečiť premalígne lézie. Používanie lieku Voriconazole Accordpharma je potrebné ukončiť, ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamocelulárny karcinóm kože.

##### • Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri používaní vorikonazolu sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR,) zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS,), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Ak sa u pacienta

objaví vyrážka, je potrebné ho dôkladne sledovať a v prípade progresie lézií sa má liečba liekom Voriconazole Accordpharma ukončiť.

#### Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

U pacientov dostávajúcich azoly, vrátane vorikonazolu, boli hlásené reverzibilné prípady insuficiencie nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly so súbežne podávanými kortikosteroidmi alebo bez nich bola hlásená insuficiencia nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly bez kortikosteroidov je insuficiencia nadobličiek spojená s priamou inhibíciou steroidogenézy azolmi. U pacientov užívajúcich kortikosteroidy môže s vorikonazolom súvisiaca CYP3A4 inhibícia ich metabolizmu viesť k nadmernému množstvu kortikosteroidov a supresii nadobličiek (pozri časť 4.5). U pacientov dostávajúcich vorikonazol súbežne s kortikosteroidmi bol tiež hlásený Cushingov syndróm s následnou insuficienciou nadobličiek alebo bez nej.

Pacientov dlhodobo liečených vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov) je potrebné dôsledne sledovať kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek počas liečby aj po vysadení vorikonazolu (pozri časť 4.5).

Pacienti majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť, ak sa u nich objavia príznaky a prejavy Cushingovho syndrómu alebo insuficiencie nadobličiek.

#### Dlhodobá liečba

Pri dlhodobej expozícii (liečba alebo profylaxia) viac ako 180 dní (6 mesiacov) sa vyžaduje starostlivé posúdenie pomeru prínosu a rizika a lekári majú preto zvážiť potrebu obmedziť expozíciu lieku Voriconazole Accordpharma (pozri časti 4.2 a 5.1).

Skvamocelulárny karcinóm kože (SCC) (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) bol hlásený v súvislosti s dlhodobou liečbou liekom Voriconazole Accordpharma (pozri časť 4.8).

U pacientov po transplantácii bola hlásená neinfekčná periostitída so zvýšenými hladinami fluoridu a alkalického fosfatázy. Ak sa u pacienta vyvíja bolesť kostí a rádiologické nálezy sú kompatibilné s periostitídou, treba zvážiť ukončenie liečby liekom Voriconazole Accordpharma po konzultácii s viacerými špecialistami (pozri časť 4.8).

#### Zrakové nežiaduce reakcie

Boli hlásené prolongované zrakové nežiaduce reakcie, vrátane rozmazaného videnia, optickej neuritídy a papiloedému (pozri časť 4.8).

#### Renálne nežiaduce reakcie

U závažne chorých pacientov sa počas liečby liekom Voriconazole Accordpharma pozorovalo akútne renálne zlyhanie. Pacienti liečení vorikonazolom pravdepodobne súbežne užívajú aj nefrotoxické lieky a zároveň majú ochorenia potenciálne vedúce k zníženiu renálnej funkcie (pozri časť 4.8).

#### Monitorovanie renálnej funkcie

Pacientov je potrebné monitorovať s cieľom odhaliť vznik poruchy funkcie obličiek. Monitorovanie má zahŕňať vyhodnotenie laboratórnych parametrov, predovšetkým hladiny sérového kreatinínu.

#### Monitorovanie funkcie pankreasu

Pacienti, najmä deti, s rizikovými faktormi vzniku akútnej pankreatitídy (napr. nedávna chemoterapia, transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) sa majú počas liečby liekom Voriconazole Accordpharma dôkladne monitorovať. V takomto klinickom prípade je vhodné zvážiť monitorovanie hladín sérovej amylázy alebo lipázy.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené (pozri časti 4.8 a 5.1).

Vorikonazol je indikovaný pediatrickým pacientom vo veku 2 rokov alebo starším. Vyšší výskyt

zvýšených hladín pečenej enzýmov sa pozoroval v pediatrickej populácii (pozri časť 4.8). Funkcia pečene sa má monitorovať ako u detí, tak aj u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s malabsorpciou a veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek môže byť biologická dostupnosť po perorálnom podaní obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane SCC)

Frekvencia výskytu fototoxických reakcií je vyššia u pediatrickej populácie. Keďže sa hlásil vývoj smerom k SCC, v tejto populácii pacientov sa vyžadujú prísne opatrenia na fotoprotekciu. U detí, u ktorých sa objavia poškodenia spôsobené vplyvom slnečného žiarenia, ako sú lentigá alebo pehy, sa odporúča vyhýbanie sa slnku a dermatologické sledovanie, dokonca aj po ukončení liečby.

#### Profylaxia

V prípade nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (hepatotoxicita, závažné kožné reakcie vrátane fototoxicity a SCC, závažné alebo dlhodobé poruchy zraku a periostitída), sa musí zvážiť ukončenie liečby vorikonazolu a použitie alternatívnych antimykotík.

#### Fenytoín (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

Odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín fenytoínu pri jeho súbežnom podávaní s vorikonazolom. Súbežnému podávaniu vorikonazolu a fenytoínu sa treba vyhnúť, ak prínos neprevažuje nad rizikom (pozri časť 4.5).

#### Efavirenz (induktor CYP450; substrát a inhibítor CYP3A4)

Pri súbežnom podávaní vorikonazolu s efavirenzom sa dávka vorikonazolu má zvýšiť na 400 mg každých 12 hodín a dávka efavirensu sa má znížiť na 300 mg každých 24 hodín (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

#### Glasdegib (substrát CYP3A4)

Pri súbežnom podávaní vorikonazolu sa očakáva zvýšenie plazmatickej koncentrácie glasdegibu a zvýšenie rizika predĺženia QTc (pozri časť 4.5). Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG.

#### Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

Pri súbežnom podávaní vorikonazolu s inhibítormi tyrozínkinázy metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4 sa očakáva zvýšenie plazmatickej koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy a rizika vzniku nežiaducich reakcií. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa znížiť dávku inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.5).

#### Rifabutín (silný induktor CYP450)

Pri súbežnom podávaní rifabutínu s vorikonazolom sa odporúča starostlivé monitorovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií (napr. uveitídy). Súbežnému podávaniu vorikonazolu a rifabutínu sa treba vyhnúť, ak prínos neprevažuje nad rizikom (pozri časť 4.5).

#### Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4)

Súbežnému podávaniu vorikonazolu s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg dvakrát denne) je potrebné sa vyhnúť, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neodôvodňuje použitie vorikonazolu (pozri časti 4.3 a 4.5).

#### Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, pretože sa očakáva, že vorikonazol významne zvýši koncentrácie everolimolu. V súčasnosti nie sú dostatočné údaje, ktoré by poskytovali odporúčania na dávkovanie v takejto situácii (pozri časť 4.5).

#### Metadón (substrát CYP3A4)

Časté monitorovanie nežiaducich reakcií a toxicity súvisiacich s metadónom, vrátane predĺženia QTc, sa odporúča pri jeho súbežnom podávaní s vorikonazolom, keďže sa hladiny metadónu po súbežnom podaní s vorikonazolom zvýšili. Môže sa vyžadovať zníženie dávky metadónu (pozri časť 4.5).

#### Krátkodobo pôsobiace opiáty (substrát CYP3A4)

Zníženie dávky alfentanilu, fentanyl a iných krátkodobo pôsobiacich opiátov, ktoré majú podobnú štruktúru ako alfentanil a metabolizujú sa pomocou CYP3A4 (napr. sufentanil), sa má zvážiť pri ich súbežnom podávaní s vorikonazolom (pozri časť 4.5). Keďže pri súbežnom podávaní alfentanilu s vorikonazolom je počas alfentanilu 4-násobne predĺžený a v nezávislej publikovanej štúdií viedlo súbežné použitie vorikonazolu s fentanylom k zvýšeniu priemernej hodnoty  $AUC_{0-\infty}$  fentanyl, môže byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (vrátane dlhšieho obdobia monitorovania respiračných funkcií).

#### Dlhodobo pôsobiace opiáty (substrát CYP3A4)

Zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobo pôsobiacich opiátov metabolizovaných pomocou CYP3A4 (napr. hydrokodónu) sa má zvážiť pri ich súbežnom podávaní s vorikonazolom. Môže byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (pozri časť 4.5).

#### Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu a perorálneho flukonazolu viedlo k významnému zvýšeniu  $C_{max}$  a  $AUC_t$  vorikonazolu u zdravých jedincov. Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktoré by mohli eliminovať tento účinok, neboli stanovené. Monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s vorikonazolom sa odporúča, ak sa vorikonazol používa následne po flukonazole (pozri časť 4.5).

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Cyklodextríny

Tento liek obsahuje 2 060 mg cyklodextrínov v každej injekčnej liekovke po rekonštitúcii na 20 ml, čo zodpovedá 103 mg/ml. Cyklodextríny (CD) sú pomocné látky, ktoré môžu mať vplyv na vlastnosti (ako napríklad toxicitu) liečiva a iných liekov. Počas vývoja a hodnotenia bezpečnosti lieku boli zvažované aj bezpečnostné aspekty cyklodextrínov.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vorikonazol je metabolizovaný izoenzýmami cytochrómu P450, CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 a inhibuje ich aktivitu. Inhibítory alebo induktory týchto izoenzýmov môžu zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie vorikonazolu a existuje možnosť, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných týmito izoenzýmami CYP450, najmä pre látky metabolizované CYP3A4, pretože vorikonazol je silný inhibitor CYP3A4, hoci zvýšenie AUC je závislé od substrátu (pozri tabuľku nižšie).

Ak nie je špecifikované inak, štúdie liekovej interakcie sa uskutočnili so zdravými dospelými mužmi, s opakovaným dávkovaním perorálneho vorikonazolu 200 mg dvakrát denne až do rovnovážneho stavu. Tieto výsledky sú relevantné pre iné populácie pacientov a iné cesty podania.

Vorikonazol sa má opatrne podávať pacientom súbežne liečených liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Tam, kde prichádza do úvahy tiež možnosť, že vorikonazol zvýši plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných izoenzýmami CYP3A4 (niektoré antihistaminiká, chinidín, cisaprid, pimozid a ivabradín), je ich súbežné podávanie kontraindikované (pozri nižšie a časť 4.3).

#### Tabuľka interakcií

Interakcie medzi vorikonazolom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (jedenkrát denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a neurčené ako „ND“) a sú zoradené podľa

terapeutickej skupiny. Smer šípky pre každý farmakokinetický parameter je založený na 90 % intervale spoľahlivosti pomeru geometrických priemerov, ktorý je v rozmedzí ( $\leftrightarrow$ ), nižšie ( $\downarrow$ ) alebo vyššie ( $\uparrow$ ) ako interval 80 – 125 %. Hviezdička (\*) naznačuje obojsmernú interakciu. Skratky  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  a  $AUC_{0-\infty}$  predstavujú plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna, v uvedenom poradí.

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Antacidá</b>		
Cimetidín (400 mg BID) [nešpecifický inhibítor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]	$C_{max}$ vorikonazolu $\uparrow$ 18 % $AUC_{\tau}$ vorikonazolu $\uparrow$ 23 %	Žiadna úprava dávky
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibítor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	$C_{max}$ omeprazolu $\uparrow$ 116 % $AUC_{\tau}$ omeprazolu $\uparrow$ 280 % $C_{max}$ vorikonazolu $\uparrow$ 15 % $AUC_{\tau}$ vorikonazolu $\uparrow$ 41 %  Iné inhibítory protónovej pumpy, ktoré sú substrátmi CYP2C19, môžu byť tiež inhibované vorikonazolom a môžu mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov.	Neodporúča sa žiadna úprava dávky vorikonazolu.  Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov užívajúcich dávky omeprazolu 40 mg alebo vyššie sa odporúča znížiť dávku omeprazolu na polovicu.
Ranitidín (150 mg BID) [zvyšuje pH žalúdka]	$C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ vorikonazolu $\leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
<b>Antiarytmiká</b>		
Digoxín (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	$C_{max}$ digoxínu $\leftrightarrow$ $AUC_{\tau}$ digoxínu $\leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
Chinidín [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie chinidínu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Antibakteriálne látky</b>		
Flukloxacilín [induktor CYP450]	Hlásili sa významne znížené plazmatické koncentrácie vorikonazolu.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s flukloxacilínom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu (napr. terapeutickým monitorovaním lieku); prípadne môže byť potrebné zvýšiť dávku vorikonazolu.
Makrolidové antibiotiká		Žiadna úprava dávky
Azitromycín (500 mg QD)	$C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ vorikonazolu $\leftrightarrow$	
Erytromycín (1 g BID) [inhibítor CYP3A4]	$C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ vorikonazolu $\leftrightarrow$  Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	

Rifabutín [silný induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 350 mg BID)*  300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	$C_{max}$ vorikonazolu ↓ 69 % AUC <sub>τ</sub> vorikonazolu ↓ 78 %  V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, $C_{max}$ vorikonazolu ↓ 4 % AUC <sub>τ</sub> vorikonazolu ↓ 32 %  $C_{max}$ rifabutínu ↑ 195 % AUC <sub>τ</sub> rifabutínu ↑ 331 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, $C_{max}$ vorikonazolu ↑ 104 % AUC <sub>τ</sub> vorikonazolu ↑ 87 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a rifabutínu sa má vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť na 5 mg/kg intravenózne BID alebo z 200 mg na 350 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2). Pri súbežnom podávaní s vorikonazolom sa odporúča dôkladné sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií rifabutínu (napr. uveitída).
Rifampicín (600 mg QD) [silný induktor CYP450]	$C_{max}$ vorikonazolu ↓ 93 % AUC <sub>τ</sub> vorikonazolu ↓ 96 %	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Protinádorové léky</b>		
Glasdegib [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie glasdegibu a zvyšuje riziko predĺženia QTc, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG (pozri časť 4.4).
Tretinoín [substrát CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalcémia), hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa úprava dávkovania tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení.
Inhibítory tyrozínkinázy (zahŕňajú okrem iného: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa redukcia dávky inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Venetoklax [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu je <b>kontraindikované</b> na začiatku a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu (pozri časť 4.3). Počas stáleho denného dávkovania venetoklaxu je potrebné znížiť dávku venetoklaxu podľa pokynov v informáciách o lieku. Odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity.
Alkaloidy z <i>Vinca rosea</i> (zahŕňajú okrem iného: vinkristín a vinblastín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie alkaloidov z <i>Vinca rosea</i> a vedie k neurotoxícite, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alkaloidov z <i>Vinca rosea</i> .

<b>Antikoagulanciá</b>		
Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) [substrát CYP2C9]  Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenprokumon, acenokumarol) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné.  Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa dôkladné sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulancií sa má podľa toho upraviť.
<b>Antikonvulzíva</b>		
Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty (zahŕňajú okrem iného: fenobarbital, mefobarbital) [silné induktory CYP450]	Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
Fenytoín [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	$C_{max}$ vorikonazolu ↓ 49 % $AUC_{\tau}$ vorikonazolu ↓ 69 %  $C_{max}$ fenytoínu ↑ 67 % $AUC_{\tau}$ fenytoínu ↑ 81 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, $C_{max}$ vorikonazolu ↑ 34 % $AUC_{\tau}$ vorikonazolu ↑ 39 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a fenytoínu sa má vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Odporúča sa dôkladné sledovanie plazmatických hladín fenytoínu.  Fenytoín sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 5 mg/kg IV BID alebo z 200 mg na 400 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2).
<b>Antidiabetiká</b>		
Deriváty sulfonylmočoviny (zahŕňajú okrem iného: tolbutamid, glipizid, glyburid) [substráty CYP2C9]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie derivátov sulfonylmočoviny a spôsobuje hypoglykémii, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky derivátov sulfonylmočoviny.
<b>Antimykotiká</b>		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	$C_{max}$ vorikonazolu ↑ 57 % $AUC_{\tau}$ vorikonazolu ↑ 79 % $C_{max}$ flukonazolu ND $AUC_{\tau}$ flukonazolu ND	Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktoré by odstránili tento účinok, sa nestanovili. Ak sa vorikonazol používa následne po flukonazole, odporúča sa sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s vorikonazolom.
<b>Antihistaminiká</b>		
Astemizol [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie astemizolu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades</i>	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)

	<i>de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	
Terfenadín [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie terfenadínu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Antivirotiká na liečbu HIV</b>		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	$C_{max}$ indinaviru ↔ AUC <sub>τ</sub> indinaviru ↔ $C_{max}$ vorikonazolu ↔ AUC <sub>τ</sub> vorikonazolu ↔	Žiadaná úprava dávky
Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]  Vysoká dávka (400 mg BID)  Nízka dávka (100 mg BID) *	$C_{max}$ a AUC <sub>τ</sub> ritonaviru ↔ $C_{max}$ vorikonazolu ↓ 66 % AUC <sub>τ</sub> vorikonazolu ↓ 82 %  $C_{max}$ ritonaviru ↓ 25 % AUC <sub>τ</sub> ritonaviru ↓ 13 % $C_{max}$ vorikonazolu ↓ 24 % AUC <sub>τ</sub> vorikonazolu ↓ 39 %	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a viac BID) je <b>kontraindikované</b> (pozri časť 4.3).  Súbežnému podávaniu vorikonazolu a nízkej dávky ritonaviru (100 mg BID) sa má vyhnúť, pokiaľ nie je použitie vorikonazolu odôvodnené vyhodnotením pomeru prínosu a rizika pre pacienta.
Iné inhibitory HIV proteázy (zahŕňajú okrem iného: sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* [substráty a inhibitory CYP3A4]	Klinicky sa neskúmala. Štúdie <i>in vitro</i> preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibitorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity lieku a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Efavirenz (nenukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy, (NNRTI))  [induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]  Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID*  Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	$C_{max}$ efavirenu ↑ 38 % AUC <sub>τ</sub> efavirenu ↑ 44 % $C_{max}$ vorikonazolu ↓ 61 % AUC <sub>τ</sub> vorikonazolu ↓ 77 %  V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD $C_{max}$ efavirenu ↔ AUC <sub>τ</sub> efavirenu ↑ 17 %	Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenu 400 mg QD alebo vyššími je <b>kontraindikované</b> (pozri časť 4.3).  Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenu znížená na 300 mg

	V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, $C_{max}$ vorikonazolu $\uparrow$ 23 % $AUC_t$ vorikonazolu $\downarrow$ 7 %	QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenzu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).
Iné nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* [substráty, inhibítory CYP3A4 alebo induktory CYP450]	Klinicky sa neskúmala. Štúdie <i>in vitro</i> preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný prostredníctvom NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Zo zistenia vplyvu efavirenzu na vorikonazol vyplýva, že NNRTI môže indukovať metabolizmus vorikonazolu.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity lieku a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
<b>Antipsychotiká</b>		
Lurazidón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
Pimozid [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Antivirotiká</b>		
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	$C_{max}$ vorikonazolu $\downarrow$ 39 % $AUC_{0-12}$ vorikonazolu $\downarrow$ 44 % $C_{12}$ vorikonazolu $\downarrow$ 51 %	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovirom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu.
<b>Benzodiazepíny</b>		
[substráty CYP3A4] Midazolam (0.05 mg/kg i.v., jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii $AUC_{0-\infty}$ midazolamu $\uparrow$ 3,7-násobne	Je potrebné zväžiť zníženie dávky benzodiazepínov.
Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii $C_{max}$ midazolamu $\uparrow$ 3,8-násobne $AUC_{0-\infty}$ midazolamu $\uparrow$ 10,3-násobne	
Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného: triazolam, alprazolam)	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinok, hoci sa táto interakcia neskúmala.	
<b>Kardiovaskulárne látky</b>		
Ivabradín [substráty CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie ivabradínu môžu vyvolať predĺženie QTc	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)

	a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	
<b>Látky zosilňujúce regulátor transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze</b>		
Ivakaftor [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru a tak aj riziko zvýšených nežiaducich reakcií, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa zníženie dávky ivakaftoru.
<b>Námeľové alkaloidy</b>		
Námeľové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námeľových alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Prokinetiká</b>		
Cisaprid [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie cisapridu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Rastlinné lieky</b>		
Lubovník bodkovaný [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii AUC <sub>0-∞</sub> vorikonazolu ↓ 59 %	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Imunosupresíva</b>		
[substráty CYP3A4]  Cyklosporín (u stabilizovaných príjemcov transplantovanej obličky užívajúcich chronickú cyklosporínovú liečbu)  Everolimus [aj substrát P-gp]  Sirolimus (2 mg jednorazová dávka)	  C <sub>max</sub> cyklosporínu ↑ 13 % AUC <sub>τ</sub> cyklosporínu ↑ 70 %  Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu, hoci sa táto interakcia neskúmala.  V nezávislej publikovanej štúdii C <sub>max</sub> sirolimu ↑ 6,6-násobne	  Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených cyklosporínom sa odporúča, aby sa dávka cyklosporínu znížila na polovicu a hladina cyklosporínu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny cyklosporínu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>  Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, keďže sa predpokladá, že vorikonazol významne zvyšuje koncentrácie everolimu (pozri časť 4.4).  Súbežné podávanie vorikonazolu a sirolimu je <b>kontraindikované</b> (pozri časť 4.3).

Takrolimus (0,1 mg/kg jednorazová dávka)	AUC <sub>0-∞</sub> sirolimu ↑ 11-násobne  C <sub>max</sub> takrolimu ↑ 117 % AUC <sub>t</sub> takrolimu ↑ 221 %	Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených takrolimom sa odporúča, aby sa dávka takrolimu znížila na tretinu pôvodnej dávky a hladina takrolimu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny takrolimu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny takrolimu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	C <sub>max</sub> mykofenolové kyseliny ↔ AUC <sub>t</sub> mykofenolové kyseliny ↔	Žiadna úprava dávky
<b>Hypolipidemiká/inhibítory HMG- CoA reduktázy</b>		
Statíny (napr. lovastatín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a mohol by viesť k rabdomyolýze, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, je potrebné zvážiť zníženie dávky statínov.
<b>Nesteroidné selektívne antagonisty mineralokortikoidového receptora (MR)</b>		
Finerenón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie finerenónu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)</b>		
[substráty CYP2C9]  Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka)  Diklofenak (50 mg jednorazová dávka)	C <sub>max</sub> S-ibuprofenu ↑ 20 % AUC <sub>0-∞</sub> S-ibuprofenu ↑ 100 %  C <sub>max</sub> diklofenaku ↑ 114 % AUC <sub>0-∞</sub> diklofenaku ↑ 78 %	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojenej s NSAID. Môže byť potrebné zníženie dávky NSAID.
<b>Opiáty</b>		
Dlhodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4]  Oxykodón (10 mg Jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdií C <sub>max</sub> oxykodónu ↑ 1,7-násobne AUC <sub>0-∞</sub> oxykodónu ↑ 3,6-násobne	Je potrebné zvážiť zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobo pôsobiacich opiátov metabolizovaných CYP3A4 (napr. hydrokodón). Môže byť potrebné časté sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s opiátmi.
Metadón (32 – 100 mg QD) [substrát CYP3A4]	C <sub>max</sub> R-metadónu (aktívneho) ↑ 31 % AUC <sub>t</sub> R-metadónu (aktívneho) ↑ 47 % C <sub>max</sub> S-metadónu ↑ 65 %	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojených s metadónom, vrátane predĺženia QTc. Môže byť potrebné zníženie dávky metadónu.

	AUC <sub>t</sub> S-metadónu ↑ 103 %	
Krátkodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4]  Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, súbežne podávaný s naloxónom)  Fentanyl (5 µg/kg Jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdií AUC <sub>0-∞</sub> alfentanilu ↑ 6-násobne  V nezávislej publikovanej štúdií AUC <sub>0-∞</sub> fentanylu ↑ 1,34-násobne	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo pôsobiacich opiátov s podobnou štruktúrou ako alfentanil a metabolizovaných CYP3A4 (napr. sufentanil). Od- porúča sa rozšírené a časté sledo- vanie respiračnej depresie a iných nežiaducich reakcií súvi- siacich s opiátmi.
<b>Antagonisty periférnych opioidných receptorov</b>		
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazma- tické naloxegolu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Perorálne kontraceptíva</b>		
Perorálne kontraceptíva* [substrát CYP3A4; inhibítor CYP2C19] Noretisterón/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	C <sub>max</sub> etinylestradiolu ↑ 36 % AUC <sub>t</sub> etinylestradiolu ↑ 61 % C <sub>max</sub> noretisterónu ↑ 15 % AUC <sub>t</sub> noretisterónu ↑ 53 % C <sub>max</sub> vorikonazolu ↑ 14 % AUC <sub>t</sub> vorikonazolu ↑ 46 %	Okrem nežiaducich reakcií spoje- ných s vorikonazolom sa odpo- rúča sledovanie aj nežiaducich reakcií spojených s perorálnymi kontraceptívami.
<b>Steroidy</b>		
Kortikosteroidy  Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [substrát CYP3A4]	C <sub>max</sub> prednizolónu ↑ 11 % AUC <sub>0-∞</sub> prednizolónu ↑ 34 %	Žiadna úprava dávky  Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikostero- idmi (vrátane inhalačných korti- kosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroi- dov), majú byť počas liečby vori- konazolom aj po jej ukončení dô- kladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.4).
<b>Vasopressin receptor antagonists</b>		
Tolvaptán [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazma- tické koncentrácie tolvap- tánu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii adekvátne údaje o použití lieku Voriconazole Accordpharma u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Voriconazole Accordpharma sa nesmie používať počas gravidity, ak prínos pre matku jasne neprevažuje nad možným rizikom pre plod.

##### Ženy v plodovom veku

Ženy v plodnom veku musia počas liečby vždy užívať účinné kontraceptíva.

#### Dojčenie

Exkrécia vorikonazolu do materského mlieka sa neskúmala. Na začiatku liečby liekom Voriconazole Accordpharma sa musí dojčenie ukončiť.

#### Fertilita

V štúdií na zvieratách sa nepreukázalo poškodenie plodnosti pri samcoch a samiciach potkanov (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Voriconazole Accordpharma má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže vyvolávať prechodné a reverzibilné zmeny videnia vrátane zníženej ostrosti, zmenenej/zvýšenej vizuálnej percepcie a/alebo fotofóbie. Pacienti sa musia vyhnúť potenciálne riskantným činnostiam, ako je vedenie motorových vozidiel alebo obsluha strojov, pokiaľ pociťujú uvedené príznaky.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil vorikonazolu u dospelých je podložený integrovanou bezpečnostnou databázou s vyše 2 000 osobami (1 603 dospelých pacientov v klinických štúdiách) a ďalšími 270 dospelými osobami v štúdiách profylaxie. To predstavuje heterogénnu populáciu zahŕňajúcu pacientov s hematologickými malignitami, pacientov infikovaných vírusom HIV s ezofageálnou kandidózou a refraktérnymi mykotickými infekciami, pacientov bez neutropénie s kandidémiou alebo aspergilózou a zdravých dobrovoľníkov.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli poruchy videnia, pyrexia, vyrážka, vracanie, nauzea, hnačka, bolesť hlavy, periférny edém, abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene, respiračná tieseň a abdominálna bolesť.

Závažnosť týchto nežiaducich reakcií bola vo všeobecnosti mierneho až stredne závažného stupňa. Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely, keď sa bezpečnostné údaje analyzovali podľa veku, rasy alebo pohlavia.

#### Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Vzhľadom na to, že väčšina klinických štúdií bola otvoreného typu, v nižšie uvedenej tabuľke sú všetky nežiaduce reakcie bez ohľadu na kauzalitu a kategóriu frekvencie od 1 873 dospelých zo súhrnných klinických štúdií (1 603) alebo štúdií profylaxie (270), zoradené podľa orgánového systému.

Kategórie frekvencie sú vyjadrené takto: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov dostávajúcich vorikonazol:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>		sínusitída	Pseudomembranátna kolitída		

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>		Skvamocelulárny karcinóm kože* (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)*,**			
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		agranulocytóza <sup>1</sup> , pancytopénia, trombocytopenia <sup>2</sup> , leukopénia, anémia	zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			precitlivenosť	anafylaktoidná reakcia	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	periférny edém	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia			
<b>Psychické poruchy</b>		depresia, halucinácie, úzkosť, insomnie, agitovanosť, stav zmätenosti			
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy	konvulzia, synkopa, tremor, hypertónia <sup>3</sup> , parestézia, somnolencia, závrat	edém mozgu, encefalopatia <sup>4</sup> , extrapyramidálna porucha <sup>5</sup> , periférna neuropatia, ataxia, hypestézia, dysgeúzia,	hepatálna encefalopatia, Guillainov-Barrého syndróm, nystagmus	
<b>Poruchy oka</b>	poruchy zraku <sup>6</sup>	krvácanie do sietnice	porucha zrakového nervu <sup>7</sup> , papiloedém, okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrakového nervu, zákal rohovky	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			hypakúzia, vertigo, tinnitus		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		supraventrikulárna arytmia, tachykardia, bradykardia	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, supraventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval, ventrikulárna tachykardia	<i>torsades de pointes</i> , kompletná atrioventrikulárna blokáda, blokáda Tawarovho ramienka, nodálny rytmus	
<b>Poruchy ciev</b>		hypotenzia, flebitída	Tromboflebitída, lymfangitída		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	respiračná tieseň <sup>9</sup>	akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém			
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	cheilitída, dyspepsia, obstipácia, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, glositída		
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	nezvyčajné výsledky funkčných testov pečene	ikterus, cholestatický ikterus, hepatitída <sup>10</sup>	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	vyrážka	exfoliatívna dermatitída, alopecia, makulopapulárna vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>8</sup> , purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém	toxická epidermálna nekrolýza <sup>8</sup> , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) <sup>8</sup> , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, multiformný erytém, psoriáza, kožné liekové erupcie	kožný <i>lupus erythematosus</i> *, pehy*, lentigo*

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	artritída, periostitída*, **		
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne zlyhanie obličiek, hematuria	nekróza renálnych tubulov, proteinúria, nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	bolesť na hrudníku, edém tváre <sup>11</sup> , asténia, zimnica	reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

\*ADR (nežiaduce udalosti) identifikované po uvedení lieku na trh

\*\*Kategória frekvencie je založená na observačnej štúdii využívajúcej reálne údaje z praxe zo sekundárnych zdrojov údajov vo Švédsku.

<sup>1</sup>Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

<sup>2</sup>Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

<sup>3</sup>Zahŕňa stuhnutosť šije a tetániu.

<sup>4</sup>Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

<sup>5</sup>Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

<sup>6</sup>Pozri "Poruchy zraku" v časti 4.8.

<sup>7</sup>Po uvedení lieku na trh bola hlásená pretvárajúca optická neuritída. Pozri časť 4.4.

<sup>8</sup>Pozri časť 4.4.

<sup>9</sup>Zahŕňa dyspnoe a dýchavičnosť po námahe.

<sup>10</sup>Zahŕňa liekmi vyvolané poškodenie pečene, toxickú hepatitídu, hepatocelulárne poškodenie a hepatotoxicitu.

<sup>11</sup>Zahŕňa periorbitálny edém, opuch pier a úst.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Poruchy zraku*

Poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia, fotóbie, chloropsie, chromatopsie, farbosleposti, cyanopsie, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, oscilopsie, fotopsie, scintilačného skotómu, zníženej zrakovej ostrosti, zrakového jasu, defektu zrakového poľa, zákalu sklovca a xantopsie) pri vorikonazole boli v klinických skúšaníach veľmi časté. Tieto poruchy videnia boli prechodné a plne reverzibilné, väčšina z nich spontánne odznela v priebehu 60 minút, pričom neboli pozorované žiadne klinicky významné dlhodobé účinky na zrak. S opakovanými dávkami vorikonazolu dochádzalo dokázateľne k zmierneniu ťažkostí. Poruchy zraku boli všeobecne mierne, zriedkavo viedli k prerušeniu liečby a nezanechávali dlhodobé následky. Poruchy zraku môžu súvisieť s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami.

Mechanizmus účinku nie je známy, hoci miestom účinku je najpravdepodobnejšie retina. V jednej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi zameranej na účinok vorikonazolu na retinálnu funkciu sa zistilo, že vorikonazol spôsoboval pokles vlnovej amplitúdy na elektroretinograme (ERG). ERG meria elektrické prúdy v retine. ERG zmeny neprogredovali počas 29 dní liečby a po vysadení vorikonazolu boli plne reverzibilné.

Po uvedení lieku na trh sa objavili hlásenia o prolongovaných zrakových nežiaducich udalostiach (pozri časť 4.4).

#### *Kožné reakcie*

V klinických skúšaní u pacientov liečených vorikonazolom boli kožné reakcie veľmi časté, ale títo pacienti mali závažné základné ochorenie a súčasne užívali viaceré lieky. Väčšina kožných vyrážok bola mierneho až stredne závažného stupňa. U pacientov sa počas liečby liekom Voriconazole Accordpharma vyvinuli závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) (menej časté), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (zriedkavé), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) (zriedkavé) a multiformného erytému (zriedkavé) (pozri časť 4.4).

Ak sa u pacienta vyvinie vyrážka, je potrebné ho dôkladne monitorovať a liek Voriconazole Accordpharma sa má vysadiť, ak kožné lézie progredujú. Fotosenzitívne reakcie ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza sa zaznamenali hlavne počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady skvamocelulárneho karcinómu kože (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) u pacientov dlhodobo liečených liekom Voriconazole Accordpharma; mechanizmus účinku sa nezistil (pozri časť 4.4).

#### *Hepatálne funkčné testy*

Celková incidencia zvýšenia hladín aminotransferáz > 3-násobok hornej hranice normálu (ULN) (nemuselo byť zahrnuté k nežiaducej udalosti) v klinickom programe s vorikonazolom bola 18,0 % (319/1 768) u dospelých a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientov, ktorí dostávali vorikonazol v súhrnných klinických a profylaktických štúdiách. Abnormálne hepatálne funkčné testy boli spojené s vyššími plazmatickými koncentraciami a/alebo dávkami. Väčšina abnormálnych hepatálnych funkčných testov sa upravila buď počas liečby bez úpravy dávkovania alebo po úprave dávkovania vrátane prerušenia liečby.

Počas liečby vorikonazolom dochádzalo k prípadom závažného prejavu hepatotoxicity u pacientov s iným závažným základným ochorením. Tieto zahrňovali ikterus, hepatitídu a hepatálne zlyhanie vedúce k smrti (pozri časť 4.4).

#### *Reakcie súvisiace s podaním infúzie*

U zdravých jedincov sa počas infúzie intravenózne formy vorikonazolu objavili anafylaktoidné reakcie vrátane sčervenenia kože, horúčky, potenia, tachykardie, zvierania na hrudníku, dyspnoe, mdloby, nauzey, pruritu a vyrážky. Symptómy sa objavili ihneď po začatí podávania infúzie (pozri časť 4.4).

#### *Profylaxia*

V otvorenej, komparatívnej, multicentrickej štúdií porovnávajúcej vorikonazol a itraconazol ako primárnu profylaxiu u dospelých a dospievajúcich pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT (hematopoietic stem cell transplant) bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI (*invasive fungal infection*), sa trvalé vysadenie vorikonazolu z dôvodu NÚ hlásilo u 39,3 % pacientov verus 39,6 % pacientov v skupine s itraconazolom. Hepatálne NÚ vzniknuté počas liečby viedli k trvalému vysadeniu skúšaného lieku u 50 pacientov (21,4 %) liečených vorikonazolom a u 18 pacientov (7,1 %) liečených itraconazolom.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a vo veku 12 až < 18 rokov (119), ktorí dostávali vorikonazol v klinických skúšaníach ako profylaxiu (183) a liečbu (105). Bezpečnosť vorikonazolu sa tiež skúmala u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku. Celkovo bol bezpečnostný profil vorikonazolu v pediatrickej populácii podobný ako u dospelých. U pediatrických pacientov sa však ako nežiaduce udalosti v klinických skúšaníach častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v porovnaní s dospelými (zvýšenie transamináz u 14,2 % pediatrických pacientov v porovnaní s 5,3 % dospelých). Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že u pediatrickej populácie môže byť vyšší výskyt kožných reakcií (obzvlášť erytému) v porovnaní s dospelými. U 22 pacientov mladších ako 2 roky, ktorí dostávali vorikonazol v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku, boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie (u ktorých sa súvislosť s vorikonazolom nedala vylúčiť): fotosenzitívna reakcia (1), arytmia (1), pankreatitída (1), zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi (1), zvýšenie pečeňových enzýmov (1), vyrážka (1) a opuch zrakovej papily (1). Po uvedení lieku na trh sa objavili hlásenia o výskyte pankreatitídy u pediatrických pacientov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

V klinických skúšaníach boli zaznamenané 3 prípady náhodného predávkovania. Všetky sa vyskytli u pediatrických pacientov po intravenóznom podaní až do päťnásobku odporúčanej dávky vorikonazolu. Hlásený bol jeden prípad fotofóbie trvajúcej 10 minút.

Antidotum vorikonazolu nie je známe.

Vorikonazol sa hemodialyzuje s klírensom 121 ml/min. Intravenózne vehikulum, hydroxypropylbetadex, sa hemodialyzuje s klírensom  $37,5 \pm 24$  ml/min. Pri predávkovaní môže hemodialýza pomôcť pri eliminácii vorikonazolu a hydroxypropylbetadexu z organizmu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antimykotiká na systémové použitie, triazolové a tetrazolové deriváty, ATC kód: J02AC03

#### Mechanizmus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Hlavný mechanizmus účinku vorikonazolu spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanou mykotickým cytochrómom P450, nevyhnutného kroku v biosyntéze mykotického ergosterolu. Kumulácia 14-alfa-metylsterolov koreluje s následným nedostatkom ergosterolu v membráne mykotických buniek a môže byť zodpovedná za antimykotickú aktivitu vorikonazolu. Ukázalo sa, že vorikonazol je selektívnejší pre mykotické enzýmy cytochrómu P450 ako pre rôzne enzýmové systémy cytochrómu P450 cicavcov.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V 10 terapeutických štúdiách bol medián priemernej plazmatickej koncentrácie u individuálnych jedincov berúc do úvahy všetky štúdie 2 425 ng/ml (interkvartilový rozsah 1 193 až 4 380 ng/ml) a maximálnej plazmatickej koncentrácie 3 742 ng/ml (interkvartilový rozsah 2 027 až 6 302 ng/ml). V terapeutických štúdiách sa nenašla pozitívna asociácia medzi priemernými, maximálnymi alebo

minimálnymi plazmatickými koncentráciami vorikonazolu a jeho účinnosťou a v štúdiách profylaxie sa tento vzťah neskúmal.

Farmakokineticko-farmakodynamické analýzy údajov z klinických skúšaní preukázali pozitívne asociácie medzi plazmatickými koncentráciami vorikonazolu a abnormalitami hepatálnych testov a poruchami videnia. Úpravy dávky v štúdiách profylaxie sa neskúmali.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

*In vitro* vorikonazol vykazuje širokospektrálnu antimykotickú aktivitu voči rodu *Candida* (vrátane flukonazol-rezistentnej *C. krusei* a rezistentným kmeňom *C. glabrata* a *C. albicans*) a fungicídnu aktivitu voči všetkým testovaným druhom rodu *Aspergillus*. Navyše vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu aktivitu voči mykotickým patogénom vrátane *Scedosporium* alebo *Fusarium*, ktoré majú limitovanú citlivosť na existujúce antimykotiká.

Klinická účinnosť s parciálnou alebo kompletnou odpoveďou sa potvrdila voči rodu *Aspergillus* vrátane *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, rodu *Candida* vrátane *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* a obmedzenému počtu *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* a *C. guilliermondii*, rodu *Scedosporium* vrátane druhov *S. apiospermum*, *S. prolificans* a rodu *Fusarium*.

Ďalšie liečené mykotické infekcie (často buď s parciálnou alebo kompletnou odpoveďou) zahŕňali izolované prípady druhu *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, druhu *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, rodu *Penicillium* vrátane *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* a rodu *Trichosporon* vrátane *T. beigelii* infekcií.

*In vitro* sa pozorovala aktivita u nasledovných klinicky izolovaných druhov: *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* a *Histoplasma capsulatum*, pričom väčšina kmeňov bola inhibovaná vorikonazolom v rozmedzí koncentrácií od 0,05 do 2 µg/ml.

*In vitro* sa potvrdila aktivita voči nasledovným patogénom, ale nie je známa klinická významnosť: *Curvularia spp.* a *Sporothrix spp.*

#### Hraničné hodnoty

Mykologické kultivačné vyšetrenie, ako i ďalšie laboratórne vyšetrenia (sérológia, histopatológia) sa majú vykonať pred začiatkom liečby, aby sa mohli izolovať a identifikovať pôvodcovia infekcie. Liečba sa môže začať aj pred získaním výsledku kultivácie a ďalších laboratórnych vyšetrení; avšak po ich získaní sa má antiinfekčná liečba upraviť podľa výsledku vyšetrení.

Druhy najčastejšie zapríčiňujúce infekcie u ľudí zahŕňajú *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*, z ktorých všetky zvyčajne vykazujú pre vorikonazol minimálne inhibičné koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) nižšie ako 1 mg/l. Avšak *in vitro* aktivita vorikonazolu voči druhom *Candida* nie je jednotná. Konkrétne v prípade *C. glabrata* sú MIC vorikonazolu pre izoláty rezistentné na flukonazol úmerne vyššie ako MIC pre izoláty citlivé na flukonazol. Preto je potrebné pokúsiť sa náležite identifikovať *Candidu* až na úroveň druhu. Ak je dostupné testovanie antimykotickej citlivosti, môžu sa výsledky MIC interpretovať pomocou kritérií pre hraničné hodnoty stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

#### Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre vorikonazol a sú uvedené tu: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Klinické skúsenosti

Úspešná liečba v tejto časti je definovaná ako kompletná alebo čiastočná odpoveď.

Infekcie spôsobené hubami *Aspergillus* – účinnosť u pacientov s aspergilózou so zlou prognózou  
Vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu aktivitu voči rodu *Aspergillus*. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdií s 277 imunokompromitovanými pacientami liečenými 12 týždňov sa porovnávala účinnosť a zlepšenie prežívania s vorikonazolom oproti konvenčnej liečbe amfotericínom B na primárnu liečbu akútnej invazívnej aspergilózy.

Vorikonazol sa podával intravenózne s nasyčovacou dávkou 6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín s následnou udržiavacou dávkou 4 mg/kg každých 12 hodín minimálne počas 7 dní. Potom sa mohlo prejsť na perorálnu liečbu s dávkou 200 mg každých 12 hodín. Medián trvania intravenózne liečby vorikonazolom bol 10 dní (v rozmedzí 2 – 85 dní). Po intravenóznej liečbe vorikonazolom, medián trvania perorálnej liečby vorikonazolom bol 76 dní (v rozmedzí 2 – 232 dní).

Dostatočná globálna odpoveď (kompletný alebo parciálny ústup všetkých symptómov, prejavov, rádiografických/bronchoskopických abnormalít prítomných na začiatku) sa pozorovala u 53 % pacientov liečených vorikonazolom v porovnaní s 31 % pacientov liečených porovnávaným liekom. 84-dňový stupeň prežívania pri vorikonazole bol signifikantne vyšší oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantné zlepšenie bolo dokázané v prospech vorikonazolu aj pre časový interval po smrť a časový interval po prerušení liečby z dôvodu toxicity.

Táto štúdia potvrdila skoršie zistenia z prospektívnej štúdie, kde sa zistil pozitívny výsledok liečby u pacientov s rizikovými faktormi nepriaznivej prognózy vrátane choroby z reakcie štepu proti hostiteľovi (GVH, *graft versus host*) a predovšetkým infekcií mozgu (za normálnych okolností s takmer 100 % mortalitou).

Štúdie zahŕňali aspergilózu mozgu, sínusov, pľúc a diseminovanú aspergilózu u pacientov po transplantácii kostnej drene a solídnych orgánov, s hematologickými malignitami, rakovinou a AIDS.

### Kandidémia u pacientov bez neutropénie

Účinnosť vorikonazolu v porovnaní s dávkovacou schémou amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu v primárnej liečbe kandidémie bola preukázaná v otvorenej, porovnávacей štúdií. Do štúdie bolo zaradených tristosedemdesiat pacientov bez neutropénie (vo veku nad 12 rokov) s dokumentovanou kandidémiou, z ktorých 248 bolo liečených vorikonazolom. Deväť jedincov v skupine s vorikonazolom a 5 v skupine s amfotericínom B s následným podávaním flukonazolu malo tiež mykologicky dokázanú infekciu v hlbokých tkanivách. Pacienti so zlyhaním funkcie obličiek boli vyradení z tejto štúdie. Medián trvania liečby bol 15 dní v oboch liečebných skupinách. V primárnej analýze bola úspešná odpoveď na základe posúdenia Komisiou na kontrolu údajov (DRC = *Data Review Committee*), zaslepenou voči liečbe použitej v štúdií, definovaná ako vyličenie/zlepšenie všetkých klinických prejavov a príznakov infekcie s eradikáciou *Candidy* z krvi a infikovaných miest v hlbokých tkanivách 12 týždňov po ukončení liečby (EOT = *end of therapy*). Pacienti, ktorí nemali posúdenie počas 12 týždňov po EOT, sa považovali za neúspech liečby. Táto analýza preukázala úspešnú odpoveď u 41 % pacientov v oboch liečebných skupinách.

V sekundárnej analýze, ktorá využívala posúdenia DRC v najneskôr hodnotiteľnom časovom bode (EOT alebo v 2., 6. alebo 12. týždni po EOT), bol výskyt úspešnej odpovede pri vorikonazole 65 % a pri dávkovacej schéme amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu 71 %.

Posúdenie úspešného výsledku skúšajúcim v každom z týchto časových bodov ukazuje nasledovná tabuľka.

<b>Časový bod</b>	<b>vorikonazol (n = 248)</b>	<b>amfotericín B → flukonazol (n = 122)</b>
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)
2. týždeň po EOT	125 (50 %)	62 (51 %)

6. týždeň po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12. týždeň po EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

#### Závažné refraktérne infekcie spôsobené hubami *Candida*

Štúdie sa zúčastnilo 55 pacientov so závažnou refraktérnou systémovou infekciou rodom *Candida* (vrátane kandidémie, diseminovanej a inej invazívnej kandidózy), u ktorých predchádzajúca fungicídna liečba, predovšetkým flukonazolom, bola neefektívna. Liečebný úspech sa pozoroval u 24 pacientov (15 s úplnou, 9 s parciálnou odpoveďou). U flukonazol-rezistentných *non-albicans* druhov sa pozoroval úspešný výsledok u 3/3 *C. krusei* (s kompletnou odpoveďou) a 6/8 *C. glabrata* (5 s úplnou, 1 s parciálnou odpoveďou) infekcií. Klinická účinnosť bola podporená limitovanými údajmi citlivosti.

#### Infekcie spôsobené hubami *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledovným vzácnym mykotickým patogénom:

*Scedosporium spp.*: Liečebný efekt sa pozoroval u 16 (6 s úplnou odpoveďou, 10 s parciálnou odpoveďou) z 28 pacientov s infekciou *S. apiospermum* a u 2 (obaja s parciálnou odpoveďou) zo 7 pacientov s infekciou *S. prolificans*. Navyše sa pozorovala úspešná odpoveď u 1 z 3 pacientov infikovaných viac ako jedným patogénom vrátane *Scedosporium spp.*

*Fusarium spp.*: Sedem (3 s úplnou, 4 s parciálnou odpoveďou) zo 17 pacientov bolo úspešne liečených vorikonazolom. Z uvedených 7 pacientov mali 3 očné infekciu, 1 sínusovú (dutiny) a 3 diseminovanú infekciu. Ďalší 4 pacienti s fuzariózou mali infekciu vyvolanú niekoľkými patogénmi; 2 z nich sa vyliečili.

Väčšina vyššie uvedených pacientov so zriedkavými infekciami užívajúcich vorikonazol netolerovala predchádzajúcu antimykotickú liečbu alebo bola na ňu refraktérna.

#### Primárna profylaxia invazívnych mykotických infekcií – účinnosť u príjemcov HSCT bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI

Vorikonazol ako primárna profylaxia sa porovnával s itrakonazolom v otvorenej, komparatívnej, multicentrickej štúdiu dospelých a dospievajúcich pacientov, ktorí boli príjemcovia alogénnej HSCT bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI. Úspešnosť sa definovala ako schopnosť pokračovať v profylaxii skúšaným liekom 100 dní po HSCT (bez zastavenia > 14 dní) a miera prežívania bez dokázanej alebo pravdepodobnej IFI počas 180 dní po HSCT. Upravená skupina so zámerom liečiť sa (MITT, *modified intent-to-treat*) zahŕňala 465 príjemcov alogénnej HSCT so 45 % pacientov, ktorí mali AML. Zo všetkých pacientov 58 % podliehalo myeloablatívnym prípravným režimom. Profylaxia skúšaným liekom sa začala okamžite po HSCT: 224 pacientov dostávalo vorikonazol a 241 pacientov dostávalo itrakonazol. Medián trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 96 dní pri vorikonazole a 68 dní pri itrakonazole.

Miera úspešnosti a ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele sú uvedené v tabuľke nižšie:

Cieľové ukazovatele štúdie	vorikonazol n = 224	itrakonazol n = 241	rozdiel v podieloch a 95 % interval spôľahlivosti (IS)	hodnota p
Úspešnosť v 180. dni*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %; 25,1 %)**	0,0002**
Úspešnosť v 100. dni	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %; 24,2 %)**	0,0006**
Ukončených aspoň 100 dní profylaxie skúšaným liekom	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %; 23,5 %)	0,0015
Pacienti s prežívaním do 180. dňa	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %; 7,4 %)	0,9107

Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI do 180. dňa	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %; 1,6 %)	0,5390
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI do 100. dňa	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %; 1,3 %)	0,4589
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI počas užívania skúšaného lieku	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %; 0,2 %)	0,0813

\* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

\*\* Rozdiel v pomeroch, 95 % IS a hodnoty p získané po úprave pri randomizácii

Priemerná miera IFI do 180. dňa a primárny cieľový ukazovateľ štúdie, ktorým je úspešnosť v 180. dni u pacientov s AML a myeloablatívnymi prípravnými režimami v uvedenom poradí, je uvedená v tabuľke nižšie:

#### AML

Cieľové ukazovatele štúdie	vorikonazol (n = 98)	itrakonazol (n = 109)	rozdiel v pomeroch a 95 % interval spoľahlivosti (IS)
Priemerné IFI – 180. deň	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %; 2,4 %) **
Úspešnosť v 180. dni*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %; 27,7 %)***

\* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

\*\* S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

\*\*\* Rozdiel v pomeroch a 95 % IS získané po úprave pri randomizácii

#### Myeloablatívne prípravné režimy

Cieľové ukazovatele štúdie	vorikonazol (n = 125)	itrakonazol (n = 143)	rozdiel v pomeroch a 95 % interval spoľahlivosti (IS)
Priemerné IFI – 180. deň	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %; 2,7 %) **
Úspešnosť v 180. dni*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %; 31,7 %)***

\* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

\*\* S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

\*\*\* Rozdiel v pomeroch a 95 % IS získané po úprave pri randomizácii

#### Sekundárna profylaxia IFI – účinnosť u pacientov, ktorí sú príjemcami HSCT s predchádzajúcou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI

Vorikonazol ako sekundárna profylaxia sa skúmal v otvorenej, nekomparatívnej, multicentrickej štúdií dospelých pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT s predchádzajúcou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola miera výskytu dokázanej alebo pravdepodobnej IFI počas prvého roka po HSCT. Skupina MITT zahŕňala 40 pacientov s predchádzajúcou IFI vrátane 31 pacientov s apertigilózou, 5 pacientov s kandidózou a 4 pacientov s inou IFI. Medián trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 95,5 dní.

Dokázané alebo pravdepodobné IFI sa objavili u 7,5 % (3/40) pacientov počas prvého roka po HSCT vrátane jednej kandidémie, jednej mykózy vyvolanej rodom *Scedosporium* (v oboch prípadoch išlo o relapsy predchádzajúcej IFI) a jednej zygomykózy. Miera prežitia v 180. dni bola 80,0 % (32/40) a v 1. roku bola 70,0 % (28/40).

#### Dĺžka liečby

V klinických skúšaníach užívalo 705 pacientov vorikonazol dlhšie ako 12 týždňov a 164 pacientov dlhšie ako 6 mesiacov.

#### Pediatrická populácia

Vorikonazolom sa liečilo 53 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 18 rokov v dvoch prospektívnych, otvorených, nekomparatívnych, multicentrických klinických skúšaníach. Do jednej štúdie bolo zaradených 31 pacientov s možnou, dokázanou alebo pravdepodobnou invazívnou aspergilózou (IA), z ktorých 14 malo dokázanú alebo pravdepodobnú IA a boli zahrnutí do analýzy účinnosti skupiny MITT. Do druhej štúdie bolo zaradených 22 pacientov s invazívnou kandidózou vrátane kandidémie (ICC, invasive candidiasis including candidaemia) a kandidózy ezofágu (EC) vyžadujúcej buď primárnu alebo záchrannú liečbu, z ktorých 17 bolo zahrnutých do analýzy účinnosti skupiny MITT. Celkový pomer globálnej odpovede v 6. týždni u pacientov s IA bol 64,3 % (9/14), u pacientov vo veku 2 až < 12 rokov bol celkový pomer globálnej odpovede 40 % (2/5) a 77,8 % (7/9) u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov. Pomer globálnej odpovede u pacientov s ICC v čase ukončenia liečby (v bode EOT (end of therapy)) bol 85,7 % (6/7) a u pacientov s EC 70 % (7/10) v bode EOT. Celkový pomer odpovede (u pacientov s ICC a EC) bol 88,9 % (8/9) u pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 62,5 % (5/8) u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov.

#### Klinické štúdie zamerané na skúmanie QTc intervalu

Placebom kontrolovaná, randomizovaná, jednodávková, skrížená štúdia zameraná na vyhodnotenie vplyvu na QTc interval u zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná s tromi perorálnymi dávkami vorikonazolu a jednou dávkou ketokonazolu. Jednotlivé priemerné maximálne predĺženia QTc v porovnaní s placebom oproti východiskovým hodnotám po 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg vorikonazolu boli 5,1 ms, 4,8 ms a 8,2 ms, v uvedenom poradí, a 7,0 ms v prípade 800 mg ketokonazolu. U žiadneho zo skúšaných osôb v žiadnej skupine nedošlo k predĺženiu QTc intervalu o  $\geq 60$  ms voči východiskovej hodnote. U žiadneho zo skúšaných osôb nebol zaznamenaný interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Všeobecné farmakokinetické charakteristiky

Farmakokinetika vorikonazolu bola stanovená u zdravých jedincov, špeciálnych populácií a pacientov. Počas perorálneho podávania 200 mg alebo 300 mg dvakrát denne počas 14 dní u pacientov s rizikom aspergilózy (prevažne u pacientov s malignitou lymfatického alebo hematopoetického tkaniva) boli zistené farmakokinetické parametre, tzn. rýchla a takmer úplná absorpcia, akumulácia a nelineárna farmakokinetika, v súlade s hodnotami zistenými u zdravých jedincov.

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineárneho typu vzhľadom na saturáciu jeho metabolizmu. So stúpajúcou dávkou sa pozoruje väčší ako proporcionálny vzostup expozície. Odhaduje sa, že v priemere vzostup perorálnej dávky z 200 mg dvakrát denne na 300 mg dvakrát denne vedie k 2,5-násobnému vzostupu expozície (AUC<sub>T</sub>).

Pri perorálnej udržiavacej dávke 200 mg (alebo 100 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia vorikonazolu, ktorá je podobná expozícii pri intravenóznej dávke 3 mg/kg. Pri perorálnej udržiavacej dávke 300 mg (alebo 150 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia, ktorá je podobná expozícii pri intravenóznej dávke 4 mg/kg.

Pri dodržaní odporúčaného intravenózneho a perorálneho nasycovacieho dávkovania sa dosiahnu plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu počas prvých 24 hodín. Bez nasycovacieho dávkovania sa u väčšiny jedincov rovnovážny stav koncentrácií vorikonazolu v plazme pri dvoch dávkach denne dosiahne na 6. deň.

Dlhodobá bezpečnosť hydroxypropylbetadexu je u ľudí limitovaná do 21 dní (250 mg/kg/deň).

#### Absorpcia

Vorikonazol sa absorbuje rýchlo a takmer úplne po perorálnom podaní, pričom maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) dosiahne 1 – 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť vorikonazolu pri perorálnom podaní sa odhaduje na 96 %. Pri opakovaných dávkach vorikonazolu spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku dochádza k redukcii  $C_{max}$  o 34 % a  $AUC_{\tau}$  o 24 %. Absorpciu vorikonazolu neovplyvňujú zmeny pH v žalúdku.

#### Distribúcia

Distribučný objem vorikonazolu v rovnovážnom stave sa odhaduje na 4,6 l/kg, čo svedčí o extenzívnej distribúcii do tkanív. Väzba na plazmatické proteíny sa odhaduje na 58 %. Vzorky cerebrospinálneho moku od 8 pacientov získané v “compassionate programme” (program umožňujúci poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku) vykazovali detegovateľné množstvo vorikonazolu u všetkých pacientov.

#### Biotransformácia

Štúdie *in vitro* ukázali, že vorikonazol sa metabolizuje hepatálnymi izoenzymami cytochrómu P450, CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4.

Interindividuálna variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

*In vivo* štúdie ukázali, že CYP2C19 zohráva významnú úlohu v metabolizme vorikonazolu. Tento enzým vykazuje genetický polymorfizmus. Napríklad u 15 – 20 % ázijskej populácie možno očakávať, že budú slabí metabolizéri. U belochov a černochochov je prevalencia slabých metabolizérov 3 – 5 %. Štúdie vykonané s bielymi a japonskými zdravými jedincami ukázali, že slabí metabolizéri majú v priemere 4-násobne vyššiu expozíciu ( $AUC_{\tau}$ ) vorikonazolu v porovnaní s homozygotnými extenzívnymi metabolizérmi. Jedinci, ktorí sú heterozygotní extenzívni metabolizéri majú zase v priemere 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako homozygotní extenzívni metabolizéri. Hlavný metabolit vorikonazolu je N-oxid, ktorý je zodpovedný za 72 % cirkulujúcich rádioaktívne označených metabolitov v plazme. Tento metabolit má minimálnu antimykotickú aktivitu a neprispieva k celkovej účinnosti vorikonazolu.

#### Eliminácia

Vorikonazol sa eliminuje cestou hepatálneho metabolizmu, pričom menej ako 2 % z podanej dávky sa vylučujú v nezmenenej forme močom.

Po podaní rádioaktívne označeného vorikonazolu sa približne 80 % rádioaktivity deteguje v moči po opakovaných intravenózných dávkach a 83 % v moči po opakovaných perorálnych dávkach. Väčšina (> 94 %) celkovej rádioaktivity sa vylúči počas prvých 96 hodín po perorálnom aj intravenóznom podaní.

Terminálny polčas vorikonazolu závisí od dávky a je približne 6 hodín pri dávke 200 mg (perorálne). Vzhľadom na nelineárnu farmakokinetiku nie je terminálny polčas užitočný v predikcii akumulácie alebo eliminácie vorikonazolu.

#### Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

##### *Pohlavie*

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu mladým zdravým ženám boli hodnoty  $C_{max}$  o 83 % a  $AUC_{\tau}$  o 113 % vyššie ako u zdravých mužov (vo veku 18 – 45 rokov). V rovnakej štúdií sa nezistili signifikantné rozdiely v  $C_{max}$  a  $AUC_{\tau}$  medzi zdravými staršími mužmi a zdravými staršími ženami (vo veku  $\geq$  65 rokov).

V klinickom programe sa nevykonávala žiadna úprava dávkovania na základe pohlavia. Bezpečnostný profil a plazmatické koncentrácie boli podobné u mužov a žien. Preto nie je nutné upravovať dávkovanie na základe pohlavia.

#### *Starší pacienti*

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu zdravým starším mužom (vo veku  $\geq 65$  rokov) boli  $C_{max}$  o 61 % a  $AUC_{\tau}$  o 86 % vyššie než u zdravých mladých mužov (vo veku 18 – 45 rokov). Medzi zdravými staršími ženami (vo veku  $\geq 65$  rokov) a zdravými mladými ženami (vo veku 18 – 45 rokov) sa nezistili žiadne významné rozdiely v  $C_{max}$  a  $AUC_{\tau}$ .

V terapeutických štúdiách sa nevykonávala úprava dávkovania vzhľadom na vek. Pozoroval sa vzťah medzi plazmatickými koncentraciami a vekom. Bezpečnostný profil vorikonazolu u mladých a starších pacientov bol podobný, a preto nie je potrebná úprava dávkovania u starších ľudí (pozri časť 4.2).

#### *Pediatrická populácia*

Odporúčané dávky u detí a dospelých pacientov sú založené na združenej analýze farmakokinetických údajov získaných od populácie 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 26 imunokompromitovaných dospelých pacientov vo veku 12 až < 17 rokov. Viacnásobné intravenózne dávky 3, 4, 6, 7 a 8 mg/kg dvakrát denne a viacnásobné perorálne dávky (pri použití prášku na perorálnu suspenziu) 4 mg/kg, 6 mg/kg a 200 mg/kg dvakrát denne boli hodnotené v 3 pediatrických farmakokinetických štúdiách. Intravenózne nasycovacie dávky 6 mg/kg intravenózne dvakrát denne 1. deň, po ktorých nasleduje intravenózna dávka 4 mg/kg dvakrát denne a perorálne tablety 300 mg dvakrát denne boli hodnotené v jednej farmakokinetickej štúdií s dospelými pacientmi. Väčšia interindividuálna variabilita sa pozorovala u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

Porovnanie farmakokinetických údajov pediatrickej a dospelých populácie naznačovali, že predpokladaná celková expozícia ( $AUC_{\tau}$ ) u detí po podaní nasycovacej dávky 9 mg/kg intravenózne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po intravenózne nasycovacej dávke 6 mg/kg. Predpokladané celkové expozície u detí po intravenózných udržiavacích dávkach 4 a 8 mg/kg dvakrát denne boli porovnateľné s expozíciami u dospelých po intravenózne dávke 3 a 4 mg/kg dvakrát denne, v uvedenom poradí. Predpokladaná celková expozícia u detí po perorálnej udržiavacej dávke 9 mg/kg (maximálne 350 mg) dvakrát denne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po perorálnej dávke 200 mg dvakrát denne. Intravenózna dávka 8 mg/kg poskytne približne 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako perorálna dávka 9 mg/kg.

Vyššia intravenózna udržiavacia dávka u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými súvisí s vyššou eliminačnou kapacitou u pediatrických pacientov danou väčším pomerom hmotnosti pečene ku hmotnosti tela. Avšak biologická dostupnosť po perorálnom podaní môže byť u pediatrických pacientov s malabsorpciou alebo veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

Expozície vorikonazolu u väčšiny dospelých pacientov boli porovnateľné s expozíciami u dospelých, u ktorých sa aplikovali tie isté dávkovacie režimy. Nižšia expozícia vorikonazolu sa však pozorovala u niektorých mladých dospelých s nízkou telesnou hmotnosťou v porovnaní s dospelými. Je pravdepodobné, že metabolizmus vorikonazolu u týchto osôb môže byť viac podobný metabolizmu u detí ako u dospelých/dospelých. Na základe farmakokinetických analýz populácie majú dospelí vo veku 12 až 14 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg dostávať detské dávky (pozri časť 4.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (sérový kreatinín > 2,5 mg/dl) dochádza k akumulácii intravenózneho vehikula hydroxypropylbetadexu (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Po jednorazovej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre A a B) v porovnaní so zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene. Porucha funkcie pečene neovplyvnila väzbu vorikonazolu na plazmatické bielkoviny.

V klinickej štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola AUC<sub>τ</sub> podobná u pacientov so stredne závažnou cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre B), ktorí dostávali udržiavaciu dávku 100 mg dvakrát denne a u subjektov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali 200 mg dvakrát denne. Farmakokinetické údaje o pacientoch so závažnou cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre C) nie sú k dispozícii (pozri časti 4.2 a 4.4).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie zamerané na sledovanie toxicity vorikonazolu pri opakovanom podaní ukázali, že cieľovým orgánom je pečeň. Hepatotoxicita, ktorá sa objavuje pri plazmatických koncentráciách blízkyh koncentráciám pri terapeutických dávkach u ľudí, je podobná ako pri iných antimykotikách. Na potkanoch, myšiach a psoch indukoval vorikonazol aj minimálne zmeny na nadobličkách. Obvyklé farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách sa vorikonazol ukázal ako teratogénny u potkanov a embryotoxický u králikov pri rovnakej systémovej expozícii, aká sa dosiahne u ľudí pri terapeutických dávkach. V prenatalných a postnatalných vývojových štúdiách na potkanoch pri expozíciách nižších než u ľudí, ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach, vorikonazol predlžoval gestáciu a prvú pôrodnú dobu a bol príčinou nepravidelného pôrodu s následkami maternálnej mortality a znižoval perinatálne prežívanie mláďat. Účinok na pôrod je pravdepodobne mediovaný druhovošpecifickými mechanizmami zahrňujúcimi zníženie hladiny estradiolu, čo je v súlade s účinkami pozorovanými aj pri iných azolových antimykotikách. Podávanie vorikonazolu nevyvolalo poškodenie plodnosti samcov alebo samíc potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudí v terapeutických dávkach.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylbetadex  
argininium-chlorid  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

Voriconazole Accordpharma sa nesmie podávať tou istou infúznou súpravou alebo kanylou spolu s inými intravenóznymi liekmi. Po dokončení infúzie lieku Voriconazole Accordpharma sa infúzna súprava môže použiť na podávanie iných intravenózných liekov.

Ak sa liek Voriconazole Accordpharma rekonštituuje s vodou na injekcie, nemôže sa kombinovať s 0,45 % (4,5 mg/ml) infúznym roztokom chloridu sodného a Hartmannovým infúznym roztokom (Ringerov roztok s laktátom) z dôvodu nízkej osmolality.

Krv, krvné deriváty a krátkodobo podávané infúzie koncentrovaných roztokov elektrolytov: Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalcémia, sa majú upraviť pred začatím liečby vorikonazolom (pozri časti 4.2 a 4.4). Voriconazole Accordpharma sa nesmie podávať súčasne s krvou a iným krvným derivátom alebo s akoukoľvek krátkodobo podávanou infúziou koncentrovaných roztokov elektrolytov, dokonca ani vtedy, keď obe infúzie tečú v samostatných infúzných súpravách.

### Totálna parenterálna výživa:

Totálna parenterálna výživa (TPN) sa *nemusi* prerušiť, keď je predpísaná s liekom Voriconazole Accordpharma, ale má sa podávať samostatnou infúznou súpravou. Ak sa táto infúzia podáva cez katéter s viacerými lúmenmi, TPN je potrebné podávať cez iný vstup, ako sa používa pre liek Voriconazole Accordpharma. Voriconazole Accordpharma sa nesmie riediť 4,2 % (42 mg/ml) infúziou hydrogénuhličitanu sodného. Kompatibilita s inými koncentráciami nie je známa.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka: 24 mesiacov.

#### Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaných roztokov s 19,0 ml WFI alebo 19,0 ml 0,09 % (9 mg/ml) infúzneho roztoku chloridu sodného sa preukázala počas 24 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) a v chladničke (2 °C až 8 °C).

#### Po následnom zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita zriedených roztokov na 0,5 mg/ml a 5,0 mg/ml za použitia roztokov, ktoré sú uvedené v časti 6.6, sa preukázala počas 24 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) alebo 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a nemajú za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Jedna 30 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s chlórbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým viečkom s polypropylénovým plastovým tesnením.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Prášok sa rekonštituuje buď s 19 ml vody na injekcie alebo s 19 ml infúzneho roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného, aby sa získalo 20 ml extrahovateľného číreho koncentrátu obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu. Znehodnoťte injekčnú liekovku lieku Voriconazole Accordpharma, ak sa rozpúšťadlo nenasaje pod tlakom do injekčnej liekovky. Odporúča sa používať štandardnú (nie automatickú) 20 ml injekčnú striekačku, aby sa pridalo presné množstvo (19,0 ml) vody na injekcie alebo (9 mg/ml [0,9 %]) infúzneho roztoku chloridu sodného. Tento liek je určený len na jednorazové použitie a všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Podávať sa môžu len číre roztoky bez častíc.

Pred podaním sa pridá požadovaný objem rekonštituovaného koncentrátu do odporúčaného kompatibilného infúzneho roztoku (podrobnosti nižšie), aby sa získal finálny roztok obsahujúci 0,5 – 5 mg/ml vorikonazolu.

**Požadované objemy koncentráту Voriconazole Accordpharma 10 mg/ml**

Telesná hmotnosť (kg)	Objem koncentráту Voriconazole Accordpharma (10 mg/ml) požadovaný na:				
	dávku 3 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 4 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 6 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 8 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 9 mg/kg (počet injekčných liekoviek)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Rekonštituovaný roztok sa môže riediť s:

Injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)

Intravenóznym infúznym roztokom 5 % (50 mg/ml) glukózy a Ringerovým roztokom s laktátom

Intravenóznym infúznym roztokom 5 % (50 mg/ml) glukózy a 0,45 % (4,5 mg/ml) chloridu sodného

Intravenóznym infúznym roztokom 5 % (50 mg/ml) glukózy

Intravenóznym infúznym roztokom 5 % (50 mg/ml) glukózy v 20 mEq chloridu draselného

Intravenóznym infúznym roztokom 5 % (50 mg/ml) glukózy a 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného

Kompatibilita vorikonazolu s inými rozpúšťadlami, než sú uvedené vyššie alebo v časti 6.2 nie je známa.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Taśmowa 7  
02-677, Varšava  
Poľsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

26/0253/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. mája 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2026