

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Vorikonazol Sandoz 200 mg prášok na infúzny roztok.

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Po rozpustení každý ml obsahuje 10 mg vorikonazolu. Rekonštituovaný liek vyžaduje pred podaním ďalšie riedenie.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje maximálne 228,7 mg sodíka a 3,4 g sodnej soli sulfobutyléter- $\beta$ -cyklodextrínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely lyofilizovaný prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Vorikonazol je širokospektrálne triazolové antimykotikum s nasledujúcimi indikáciami u dospelých a detí vo veku od 2 rokov:

- Liečba invazívnej aspergilózy.
- Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.
- Liečba flukonazol–rezistentných závažných invazívnych kandidóz (vrátane *C. krusei*).
- Liečba závažných mykóz vyvolaných rodmi *Scedosporium* sp. a *Fusarium* sp.

Vorikonazol Sandoz má byť primárne určený pacientom s progresívnymi, potenciálne život ohrozujúcimi infekciami.

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

Vorikonazol Sandoz sa odporúča podávať rýchlosťou maximálne 3 mg/kg/h počas 1 až 3 hodín.

Vorikonazol je tiež dostupný ako 50 mg a 200 mg filmom obalené tablety a 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu.

### Liečba

#### *Dospelí*

Liečba sa musí začať nasycovacou dávkou buď intravenóznym alebo perorálnym Vorikonazolom Sandoz, aby sa prvý deň dosiahli plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu. Na základe vysokej biologickej dostupnosti po perorálnom podaní (96 %; pozri časť 5.2) je možný prechod z intravenózneho na perorálny spôsob podania, ak je to klinicky indikované.

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

	Intravenózne	Perorálne	
		Pacienti s hmotnosťou 40 kg a viac*	Pacienti s hmotnosťou menšou 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

\* Vzťahuje sa to tiež 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).

#### *Úprava dávky (dospelí)*

Ak pacient nie je schopný tolerovať intravenóznou liečbu 4 mg/kg dvakrát denne, znižuje sa dávka na 3 mg/kg dvakrát denne.

Ak pacient nereaguje adekvátne na liečbu, možno udržiavaciu dávku zvýšiť na 300 mg dvakrát denne pri perorálnom podaní. U pacientov s hmotnosťou do 40 kg sa môže perorálna dávka zvýšiť na 150 mg dvakrát denne.

Ak pacient nie je schopný tolerovať liečbu zvýšenou dávkou, znižuje sa perorálna dávka postupne po 50 mg na udržiavaciu dávku 200 mg dvakrát denne (alebo 100 mg dvakrát denne u pacientov do 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 mladí dospelí môžu skôr metabolizovať vorikonazol, podobne ako deti, než ako dospelí, vorikonazol sa musí u nich dávkovať ako u detí.

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

	Intravenózne	Perorálne
<b>Režim pri nasycovacej dávke (prvých 24 hodín)</b>	9 mg/kg každých 12 hodín	Neodporúča sa

<b>Udržiavacia dávka (po prvých 24 hodinách)</b>	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 dospelávajúci (vo veku od 12 do 14 rokov a  $\geq 50$  kg; od 15 do 17 rokov bez ohľadu na telesnú hmotnosť)*

Vorikonazol sa musí dávkovať ako u dospelých.

*Úprava dávkovania (Deti [2 až < 12 rokov] a mladí dospelávajúci s nízkou telesnou hmotnosťou [12 až 14 rokov a < 50 kg])*

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

Použitie u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s hepatálnou alebo renálnou insuficienciou sa neskúmalo (pozri časti 4.8 a 5.2).

#### Profylaxia u dospelých a u 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 skúšaníach 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).

#### Nasledujúce 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 možno 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 efavirenu zníži o 50 %, t.j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom ukončí, dávka efavirenu sa má upraviť na pôvodnú hodnotu (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Starší pacienti

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

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou renálnou poruchou (klírens kreatinínu < 50 ml/min) dochádza k akumulácii intravenózneho vehikula, SBECD. Vorikonazol by sa mal 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 na perorálnu (pozri časť 5.2).

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

Intravenózne vehikulum, SBECD, je hemodialyzované s klírensom 55 ml/min.

### Porucha funkcie pečene

Odporúča sa dodržať štandardný dávkovací režim so zachovaním nasycovacej dávky, ale udržiavaciu dávku vorikonazolu u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou cirhózou (Child-Pugh A a B) treba znížiť na polovicu (pozri časť 5.2).

Vorikonazol Sandoz sa neštudoval u pacientov s ťažkou chronickou hepatálnou cirhózou (Child-Pugh C).

Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti používania Vorikonazolu Sandoz u pacientov s abnormálnymi hepatálnymi funkčnými testami (aspartát transamináza (AST), alanín transamináza (ALT), alkalická fosfatáza (ALP) alebo celkový bilirubín > 5-násobok hornej hranice normálu).

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

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Vorikonazolu Sandoz u detí vo veku do 2 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

### Spôsob podávania

Vorikonazol Sandoz sa musí pred podaním vo forme intravenóznej infúzie rozpustiť 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.

Interagujúce lieky uvedené v tejto časti a v časti 4.5 slúžia ako sprievodný zoznam a nepovažujú sa za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré môžu byť kontraindikované.

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
- pimoqid
- lurazidón

- chinidín
- ivabradín
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín)
- sirolimus
- naloxegol
- tolvaptán
- finerenón
- eplerenón
- voklosporín
- 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).
- Efavirenz:  
Súbežné podávanie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenz 400 mg jedenkrát denne alebo vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.5). Pre informácie o súbežnom podávaní vorikonazolu a nižších dávok efavirenz, 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 treba zvýšiť pri predpisovaní Vorikonazolu Sandoz pacientom s hypersenzitivitou na iné azoly (pozri tiež časť 4.8).

##### Dĺžka liečby

Intravenózna liečba by nemala 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 napr. kardiotoxická chemoterapia v anamnéze, kardiomyopatia, hypokaliémia a súbežne boli liečení liekmi, ktoré k týmto stavom mohli prispieť, sa vyskytli zriedkavé prípady poruchy rytmu charakteru torsades de pointes. Vorikonazol sa musí opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko arytmií, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu
- kardiomyopatia, zvlášť keď je prítomné srdcové zlyhávanie
- sínusová bradykardia
- prítomné symptomatické arytmie
- súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Poruchy elektrolytov, ako napr. 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 jednotlivých dávok vorikonazolu až po štvornásobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U žiadneho zo skúšaných subjektov nebol zistený interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms (pozri časť 5.1).

##### Infúziou podmienené reakcie

Infúziou podmienené reakcie, zahrňujúce prevažne začervenanie kože (flushing) a nauzeu, sa

pozorovali počas intravenózneho aplikácie vorikonazolu. Podľa závažnosti symptómov treba zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

### Hepatotoxicita

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

### Monitorovanie hepatálnych funkcií

U pacientov liečených Vorikonazolom Sandoz treba dôkladne monitorovať výskyt hepatotoxicity. Klinický manažment má zahŕňať laboratórne vyhodnocovanie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby Vorikonazolom Sandoz a minimálne raz týždenne počas prvého mesiaca liečby. Liečba má trvať čo najkratšie, ak však pokračuje na základe posúdenia pomeru medzi prínosom a rizikom (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 Vorikonazolom Sandoz sa má prerušiť, pokiaľ lekárske posúdenie pomeru prínosu a rizika neodôvodní pokračovanie liečby.

Monitorovanie hepatálnych funkcií sa musí vykonávať ako u detí, tak aj u dospelých.

### Závažné kožné nežiaduce reakcie

- Fototoxicita  
Užívanie Vorikonazolu Sandoz je navyše spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo, aktinická keratóza a pseudoporphyriou. Existuje potenciálne zvýšené riziko kožných reakcií/toxicity pri súbežnom používaní s látkami vyvolávajúcimi fotosenzitivitu (napr. metotrexát atď.). Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby Vorikonazolom Sandoz 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 - squamous cell carcinoma of the skin)  
Počas liečby bol u pacientov hlásený skvamocelulárny karcinóm (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby), pričom niektorí z nich v minulosti hlásili fototoxické reakcie. Ak sa objaví fototoxická reakcia, má sa uskutočniť konzultácia s viacerými špecialistami. Má sa zvážiť ukončenie liečby Vorikonazolom Sandoz a použitie alternatívnych antimykotík a pacienta treba poslať dermatológovi. Ak sa v používaní Vorikonazolu Sandoz pokračuje, musí sa systematicky a pravidelne vykonávať dermatologické vyhodnotenie, aby sa umožnila včasná detekcia a manažment premalígných lézií. Liečba liekom Vorikonazol Sandoz sa musí ukončiť, ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamocelulárny karcinóm (pozri časť nižšie pod Dlhodobá liečba).
- Závažné kožné nežiaduce reakcie  
Pri použití vorikonazolu boli hlásené 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 systematic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V prípade výskytu vyrážky má byť pacient dôsledne monitorovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba Vorikonazolom Sandoz 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.

Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas aj po ukončení liečby vorikonazolom dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (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 zhodnotenie pomeru prínosu a rizika a lekári majú preto zvážiť potrebu obmedziť expozíciu vorikonazolu (pozri časti 4.2 a 5.1).

V súvislosti s dlhodobou liečbou vorikonazolom bol hlásený skvamocelulárny karcinóm kože (SCC - squamous cell carcinoma of the skin) (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) (pozri časť 4.8).

Neinfekčná periostitída so zvýšenými hladinami fluoridu a alkalickéj fosfatázy boli hlásené u pacientov s transplantátmi. Ak sa u pacienta vyvíja bolesť kostí a rádiologické nálezy sú kompatibilné s periostitídou, treba zvážiť ukončenie liečby Vorikonazolom Sandoz po konzultácii s viacerými lekármi (pozri časť 4.8).

#### Zrakové nežiaduce reakcie

Boli hlásené prolongované nežiaduce reakcie týkajúce sa videnia, vrátane zahmleného videnia, optickej neuritídy a papilloedému (pozri časť 4.8).

#### Renálne nežiaduce reakcie

U ťažko chorých pacientov sa počas liečby Vorikonazolom Sandoz pozorovalo akútne renálne zlyhanie. Pacienti liečení vorikonazolom pravdepodobne súčasne užívali aj nefrotoxické lieky a zároveň trpeli ochoreniami potenciálne vedúcimi ku zníženiu renálnych funkcií (pozri časť 4.8).

#### Monitorovanie renálnych funkcií

Pacientov treba monitorovať s cieľom odhaliť vývoj poruchy obličkových funkcií. Monitorovanie má zahŕňať posudzovanie laboratórnych parametrov, predovšetkým koncentrácie sérového kreatinínu.

#### Monitorovanie funkcií pankreasu

Pacienti, najmä deti, s rizikovými faktormi vzniku akútnej pankreatitídy (napr. nedávna chemoterapia, transplantácia krvotvorných buniek (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) majú byť počas liečby Vorikonazolom Sandoz dôkladne monitorovaní. V takomto klinickom prípade je vhodné zvážiť monitorovanie hladín sérovej amylázy alebo lipázy.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikovaný pre pediatrických pacientov vo veku 2 roky alebo starších.

V pediatrickej populácii sa pozorovala vyššia frekvencia zvýšenia hladín pečenevých enzýmov (pozri časť 4.8).

Hepatálne funkcie sa musia 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 skvamocelulárneho karcinómu kože, SCC)  
Frekvencia výskytu fototoxických reakcií je vyššia v pediatrickej populácii. 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 napr. 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 vysadenie 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 efavirenz 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 plazmatických koncentrácií 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 plazmatických koncentrácií inhibítorov tyrozínkinázy a rizika 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) sa treba 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 everolimusom sa neodporúča, pretože sa očakáva, že vorikonazol významne zvýši koncentrácie everolimusu. V súčasnosti nie sú dostatočné údaje, ktoré by poskytovali odporúčania pre 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 účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

Zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo účinkujúcich 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 polčas alfentanilu 4-násobne predĺžený a v nezávislej publikovanej štúdií viedlo súbežné použitie vorikonazolu s fentanylom k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC<sub>0-∞</sub> fentanylu, môže

byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (vrátane dlhšieho obdobia monitorovania respiračných funkcií).

#### Dlhodobó účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

#### Flukonazol (inhibítor CYP2C9, CYP 2C19 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).

#### Vorikonazol Sandoz obsahuje sodík a sodnú soľ sulfobutyléter- $\beta$ -cyklodextrínu

##### Sodík

Tento liek obsahuje 228,7 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 11 % WHO maximálneho odporúčaného denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

##### Cyklodextríny

Prášok na infúzny roztok obsahuje cyklodextríny (3 400 mg cyklodextrínov v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 170 mg/ml po rekonštitúcii v 20 ml, pozri časti 2 a 6.1), čo môže mať vplyv na vlastnosti (ako napríklad toxicitu) liečiva a iných liekov. Počas vývoja a hodnotenia bezpečnosti lieku boli zvažované aj bezpečnostné aspekty cyklodextrínov.

Keďže cyklodextríny sa vylučujú obličkami, u pacientov so stredne závažnou až závažnou dysfunkciou obličiek môže dôjsť ku akumulácii cyklodextrínu.

## **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, hlavne pri látkach metabolizovaných CYP3A4, keďže vorikonazol je silným inhibítorom CYP3A4, aj keď nárast AUC je závislý 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 dôležité pre iné populácie pacientov a iné cesty podania.

Vorikonazol sa má opatrne podávať pacientom súbežne liečeným liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Tam, kde prichádza do úvahy tiež možnosť, že vorikonazol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných izoenzýmami CYP3A4 (niektoré antihistaminiká, chinidín, cisaprid, pimozyd 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“) zoradené podľa terapeutickú 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.  $AUC_t$ ,  $AUC_1$  a  $AUC_{0-\infty}$  predstavuje plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna.

Lieky uvedené v tabuľke slúžia ako sprievodný zoznam a nepovažujú sa za úplný zoznam všetkých

možných liekov, ktoré sú kontraindikované alebo, ktoré by mohli interagovať s vorikonazolom.

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Antacidá</b>		
Cimetidín (400 mg BID) [nešpecifický inhibítor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 18 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 23 %	Žiadna úprava dávky
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibítor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	Omeprazol C <sub>max</sub> ↑ 116 % Omeprazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 280 % Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 15 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 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 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]	Vorikonazol C <sub>max</sub> a AUC <sub>τ</sub> ↔	Žiadna úprava dávky
<b>Antiarytmiká</b>		
Digoxín (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	Digoxín C <sub>max</sub> ↔ Digoxín AUC <sub>τ</sub> ↔	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 Azitromycín (500 mg QD)  Erytromycín (1 g BID) [inhibítor CYP3A4]	Vorikonazol C <sub>max</sub> a AUC <sub>τ</sub> ↔  Vorikonazol C <sub>max</sub> a AUC <sub>τ</sub> ↔  Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	Žiadna úprava dávky

Rifabutin [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)*	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 69 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 78 %  V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 4 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 32 %  Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 195 % Rifabutin AUC <sub>τ</sub> ↑ 331 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 104 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 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]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 93 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 96 %	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Lieky proti rakovine</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 neurotoxicite, 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]	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné.	Odporúča sa dôkladné sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulancií sa má podľa toho upraviť.
Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenprokumon, acenokumarol) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času, hoci sa táto interakcia neskúmala.	
<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]		Súbežnému používaniu vorikonazolu a fenytoínu sa má vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Odporúča sa dôkladné sledovanie plazmatických hladín fenytoínu.
300 mg QD	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 49 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 69 %	
300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	Fenytoín C <sub>max</sub> ↑ 67 % Fenytoín AUC <sub>τ</sub> ↑ 81 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 34 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 39 %	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 hypoglykémiu, 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]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 57 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 79 % Flukonazol C <sub>max</sub> ND Flukonazol AUC <sub>τ</sub> 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 de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)

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]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir AUC $\tau$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↔ Vorikonazol AUC $\tau$ ↔	Žiadna úprava dávky
Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]		
Vysoká dávka (400 mg BID)	Ritonavir $C_{max}$ a AUC $\tau$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 66 % Vorikonazol AUC $\tau$ ↓ 82 %	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a viac BID) je <b>kontraindikované</b> (pozri časť 4.3).
Nízka dávka (100 mg BID)*	Ritonavir $C_{max}$ ↓ 25 % Ritonavir AUC $\tau$ ↓ 13 % Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 24 % Vorikonazol AUC $\tau$ ↓ 39 %	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. <i>In vitro</i> štúdie 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 $C_{max}$ ↑ 38 % Efavirenz AUC $\tau$ ↑ 44 % Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 61 % Vorikonazol AUC $\tau$ ↓ 77 %	Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenu 400 mg QD alebo vyššími je <b>kontraindikované</b> (pozri časť 4.3).
Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD Efavirenz $C_{max}$ ↔ Efavirenz AUC $\tau$ ↑ 17 %  V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 23 % Vorikonazol AUC $\tau$ ↓ 7 %	Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenu znížená na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).

Iné inhibítory nenukleozidovej reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* [substráty, inhibítory CYP3A4 alebo induktory CYP450]	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný prostredníctvom NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Zo zistenia vplyvu efavirenu 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]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu.	<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]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 39 % Vorikonazol AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44 % Vorikonazol C <sub>12</sub> ↓ 51 %	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermoviom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu.
<b>Benzodiazepíny</b>		
[substráty CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v., jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdií, AUC <sub>0-∞</sub> midazolamu ↑ 3,7-násobne	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.
Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdií, C <sub>max</sub> midazolamu ↑ 3,8-násobne AUC <sub>0-∞</sub> midazolamu ↑ 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 a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<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>		

Námel'ové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námel'ových 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>		
Ľubovník bodkovaný [induktor CYP450; induktor P-gp]		<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdií, Voriconazol AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59 %	
<b>Imunosupresíva</b>		
[substráty CYP3A4]  Cyklosporín (u stabilizovaných prijemcov transplantovanej obličky užívajúcich chronickú cyklosporínovú liečbu)	Cyklosporín C <sub>max</sub> ↑ 13 % Cyklosporín AUC <sub>t</sub> ↑ 70 %	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>
Everolimus [aj substrát P-gp]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, keďže sa predpokladá, že vorikonazol významne zvyšuje koncentrácie everolimu (pozri časť 4.4).
Sirolimus (2 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdií, Sirolimus C <sub>max</sub> ↑ 6,6-násobne Sirolimus AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 11-násobne	Súbežné podávanie vorikonazolu a sirolimu je <b>kontraindikované</b> (pozri časť 4.3).
Takrolimus (0,1 mg/kg jednorazová dávka)	Takrolimus C <sub>max</sub> ↑ 117 % Takrolimus AUC <sub>t</sub> ↑ 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</u>

Voklosporín	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie voklosporínu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<u>takrolimu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u> <b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Mykofenolová kyselina $C_{max} \leftrightarrow$ Mykofenolová kyselina $AUC_t \leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
<b>Hypolipidemiká/inhibítory HMG- CoA reductázy</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)
Eplerenón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie eplerenónu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)</b>		
[substráty CYP2C9]		Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojených s NSAID. Môže byť potrebné zníženie dávky NSAID.
Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka)	S-Ibuprofén $C_{max} \uparrow 20 \%$ S-Ibuprofén $AUC_{0-\infty} \uparrow 100 \%$	
Diklofenak (50 mg jednorazová dávka)	Diklofenak $C_{max} \uparrow 114 \%$ Diklofenak $AUC_{0-\infty} \uparrow 78 \%$	
<b>Opioidy</b>		
Dlhodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4]		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.
Oxykodón (10 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdií, Oxykodón $C_{max} \uparrow 1,7$ -násobne Oxykodón $AUC_{0-\infty} \uparrow 3,6$ -násobne	
Metadón (32-100 mg QD) [substrát CYP3A4]	R-metadón (aktívny) $C_{max} \uparrow 31 \%$ R-metadón (aktívny) $AUC_{\tau} \uparrow 47 \%$ S-metadón $C_{max} \uparrow 65 \%$ S-metadón $AUC_{\tau} \uparrow 103 \%$	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojených s metadónom, vrátane predĺženia QTc. Môže byť potrebné zníženie dávky metadónu.

Krátkodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4]		Je potrebné zvážiť zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo pôsobiacich opiátov s podobnou štruktúrou ako alfentanil a metabolizovaných CYP3A4 (napr. sufentanil). Odporúča sa rozšírené a časté sledovanie respiračnej depresie a iných nežiaducich reakcií súvisiacich s opiátmi.
Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, súbežne podávaný s naloxónom)	V nezávislej publikovanej štúdií, Alfentanil AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 6-násobne	
Fentanyl (5 µg/kg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdií, Fentanyl AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 1,34-násobne	
<b>Antagonisty periférnych opioidných receptorov</b>		
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie naloxegolu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)
<b>Perorálne kontraceptíva</b>		
Perorálne kontraceptíva* [substrát CYP3A4; inhibitor CYP2C19]	Etinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 36 % Etinylestradiol AUC <sub>τ</sub> ↑ 61 % Noretisterón C <sub>max</sub> ↑ 15 % Noretisterón AUC <sub>τ</sub> ↑ 53 %	Okrem nežiaducich reakcií spojených s vorikonazolom sa odporúča sledovanie aj nežiaducich reakcií spojených s perorálnymi kontraceptívami.
Noretisterón/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 14 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 46 %	
<b>Steroidy</b>		
Kortikosteroidy		Žiadna úprava dávky
Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [substrát CYP3A4]	Prednizolón C <sub>max</sub> ↑ 11 % Prednizolón AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34 %	Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas liečby vorikonazolom aj po jej ukončení dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.4).
<b>Antagonisty vazopresínu</b>		
Tolvaptán [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie tolvaptánu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	<b>Kontraindikované</b> (pozri časť 4.3)

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Adekvátne údaje o používaní Vorikonazolu Sandoz v gravidite nie sú k dispozícii.

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

Vorikonazol Sandoz sa nesmie používať počas gravidity, ak prínos pre matku jasne neprevažuje nad rizikom pre plod.

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby vždy užívať účinné kontraceptíva.

### Dojčenie

Exkrécia vorikonazolu do materského mlieka sa neskúmala. Na začiatku liečby Vorikonazolom Sandoz sa musí prerušiť dojčenie.

### Fertilita

V štúdií na zvieratách sa nepreukázalo poškodenie plodnosti u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

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

Vorikonazol 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 motorového vozidla 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 (vrátane 1 603 dospelých pacientov v klinických štúdiách) a ďalších 270 dospelých pacientov v štúdiách profylaxie. Táto 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, výsledky testov funkcie pečene mimo normy, respiračná tieseň a abdominálna bolesť.

Závažnosť týchto nežiaducich reakcií bola vo všeobecnosti mierneho až stredne ťažkého stupňa. Nezistili sa žiadne 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 ich frekvencie výskytu získané od 1 873 dospelých pacientov zo súhrnných terapeutických (1 603) a profylaktických (270) štúdií 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 užívajúcich vorikonazol:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce liekové reakcie</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Časté	sinusitída
Menej časté	pseudomembranózna kolitída
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	

Časté	agranulocytóza <sup>1</sup> pancytopenia, leukopénia, trombocytopenia <sup>2</sup> , anémia
Menej časté	zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília
Zriedkavé	diseminovaná intravaskulárna koagulácia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Menej časté	precitlivenosť
Zriedkavé	anafylaktoidná reakcia
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	
Časté	skvamocelulárny karcinóm (SCC) (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)*, **
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	
Menej časté	adrenálna insuficiencia, hypotyreóza
Zriedkavé	hypertyreóza
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté	periférny edém
Časté	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté	depresia, halucinácie, úzkosť, insomnie, agitovanosť, stav zmätenosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	konvulzia, synkopa, závrat, tremor, parestézia, somnolencia, hypertónia <sup>3</sup>
Menej časté	edém mozgu, encefalopatia <sup>4</sup> , extrapyramidálna porucha <sup>5</sup> , periférna neuropatia, ataxia, hypestézia, dysgeúzia
Zriedkavé	hepatálna encefalopatia, Guillainov-Barrého syndróm, nystagmus
<b>Poruchy oka</b>	
Veľmi časté	porucha zraku <sup>6</sup>
Časté	krvácanie do sietnice
Menej časté	papiloedém <sup>8</sup> , porucha zrakového nervu <sup>7</sup> , okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída
Zriedkavé	atrofia zrakového nervu, zákal rohovky
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Menej časté	hypoakúzia, vertigo, tinnitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté	supraventrikulárna arytmia, tachykardia, bradykardia
Menej časté	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, supraventrikulárna tachykardia
Zriedkavé	torsades de pointes, kompletná atrioventrikulárna blokáda, blokáda ramienka, nodálny rytmus
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	hypotenzia, flebitída
Menej časté	tromboflebitída, lymfangitída

<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Veľmi časté	respiračná tieseň <sup>9</sup>
Časté	akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté	bolesť brucha, nauzea, vracanie, hnačka
Časté	cheilitída, gingivitída, dyspepsia, zápcha
Menej časté	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, glositída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Veľmi časté	výsledky testov funkcie pečene mimo normy
Časté	ikterus, cholestatický ikterus, hepatitída <sup>10</sup>
Menej časté	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté	vyrážka
Časté	exfoliatívna dermatitída, alopecia, makulopapulózna vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**
Menej časté	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>8</sup> , purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulózna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém
Zriedkavé	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) <sup>8</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>8</sup> , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfyria, multiformný erytém, psoriáza, kožné erupcie po použití lieku
Neznáme	kožný lupus erythematosus*, pehy*, lentigo*
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Časté	bolesť chrbta
Menej časté	artritída, periostitída*, **
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté	Akútne zlyhanie obličiek, hematória
Menej časté	nekróza renálnych tubulov, proteínúria, nefritída
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté	pyrexia
Časté	bolesť na hrudníku, edém tváre <sup>11</sup> , asténia, zimnica
Menej časté	reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Menej časté	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi

\*Nežiaduce účinky identifikované po uvedení lieku na trh

\*\* Frekvenčná kategória je založená na pozorovacej štúdii využívajúcej reálne údaje z praxe zo sekundárnych zdrojov údajov vo Švédsku.

1 Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

2 Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

3 Zahŕňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

4 Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

5 Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

6 Pozri odsek „Poruchy zraku“ v časti 4.8.

7 Po uvedení lieku na trh bola hlásená prolongovaná optická neuritída. Pozri časť 4.4.

8 Pozri časť 4.4.

9 Zahŕňa dyspnoe a námahové dyspnoe.

10 Zahŕňa poškodenie pečene vyvolané použitím lieku, toxickú hepatitídu, hepatocelulárne poškodenie a hepatotoxicitu.

11 Zahŕňa periorbitálny edém, edém pery a edém úst.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Poruchy zraku*

Poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia, fotofóbie, chloropsie, chromatopsie, farboslepoty, cyanopsie, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, oscilopsie, fotopsie, scintilačného skotómu, zníženej zrakovej ostrosti, jasnosti, poruchy zrakového poľa, zákal v sklovci a xantopsia) pri vorikonazole boli v klinických skúšaníach veľmi časté. Tieto poruchy zraku 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, zriedka 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 dlhodobých zrakových nežiaducich udalostiach (pozri časť 4.4).

#### *Kožné reakcie*

V klinických štúdiách u pacientov liečených vorikonazolom boli dermatologické reakcie veľmi časté, ale títo pacienti mali ťažké základné ochorenie a súčasne užívali viaceré lieky. Väčšina kožných vyrážok bola mierneho až stredne ťažkého stupňa. U pacientov sa počas liečby Vorikonazolom Sandoz vyvinuli závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) (menej časté), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) (zriedkavé), liekovej reakcie s eozinofiiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (zriedkavé) a multiforného erytému (zriedkavé) (pozri časť 4.4).

Ak sa u pacienta vyvinie vyrážka, treba ju dôkladne monitorovať a Vorikonazol Sandoz vysadiť, ak kožné lézie progredujú. Fotosenzitivita, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza, sa objavila hlavne počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

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

#### *Hepatické funkčné testy*

Celková incidencia zvýšenia aminotransferáz  $>3 \times \text{ULN}$  (hornej hranice normálnych hodnôt) (nemuseli byť zahnuté do nežiaducich udalostí) klinickom programe s vorikonazolom bola 18 % (319/1 768) u dospelých pacientov a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientov, ktorí užívali vorikonazol v rámci združených terapeutických a profylaktických štúdií. Výskyt abnormálnych hepatických funkčných testov bol spojený s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami. Väčšina abnormálnych pečeneových testov sa normalizovala buď počas liečby bez úpravy dávkovania, alebo po úprave dávkovania vrátane prerušenia liečby. Počas liečby vorikonazolom dochádzalo k závažným prejavom hepatotoxicity u pacientov s iným závažným základným ochorením. Tieto zahrňovali ikterus, hepatitídu a hepatické zlyhanie vedúce k smrti (pozri časť 4.4).

#### *Infúziou podmienené reakcie*

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

### *Profylaxia*

V otvorenej, komparatívnej, multicentrickej štúdií porovnávajúcej vorikonazol a itrakonazol 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 verzus 39,6 % pacientov v skupine s itrakonazolom. 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 itrakonazolom.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí používali vorikonazol na profylaktické (183) a terapeutické účely (105) v klinických skúšaníach. Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala aj u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v rámci programov 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 nežiaduca udalosť 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 by mohol byť vyšší výskyt kožných reakcií (zvlášť 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 nasledujúce nežiaduce reakcie (u ktorých súvislosť s vorikonazolom sa nedala vylúčiť): fotosenzitívna reakcia (1), arytmia (1), pankreatitída (1), zvýšený bilirubín v krvi (1), zvýšené pečeňové enzýmy (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 štúdiách boli zaznamenané 3 prípady náhodného predávkovania. Všetky sa vyskytli u pediatrických pacientov po intravenóznom podaní päťnásobnej 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, SBECD, sa hemodialyzuje s klírensom 55 ml/min. Pri predávkovaní môže hemodialýza pomôcť pri eliminácii vorikonazolu a SBECD z organizmu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotikum na systémové použitie – triazolové deriváty  
ATC kód: J02A C03

#### Spôsob účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Hlavný spôsob účinku vorikonazolu spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanou mykotickým cytochrómom P-450, 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 P-450 než rôzne enzýmové systémy cytochrómu P-450 cicavcov.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V 10 terapeutických štúdiách bol medián priemernej a maximálnej plazmatickej koncentrácie u individuálnych jedincov (berúc do úvahy všetky štúdie) 2 425 ng/ml (interkvartilový rozsah 1 193 až 4 380 ng/ml), resp. 3 742 ng/ml (interkvartilový rozsah 2 027 až 6 302 ng/ml). V terapeutických skúšaní sa nenašla pozitívna asociácia medzi strednými, maximálnymi alebo minimálnymi plazmatickými koncentraciami vorikonazolu a jeho účinnosťou a v štúdiách profylaxie sa tento vzťah neskúmal.

Farmakokineticko-farmakodynamické analýzy údajov z klinických skúšaní preukázali pozitívnu asociáciu medzi plazmatickými koncentraciami vorikonazolu a abnormalitami hepatálnych testov, ako i poruchami videnia.

Úpravy dávky sa v štúdiách profylaxie 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 definovaná ako parciálna alebo kompletná odpoveď, 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 nasledujúcich izolovaných druhov: *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora* 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 nasledujúcim patogénom, ale nie je známa klinická významnosť: *Curvularia* sp. a *Sporothrix* sp.

#### Hraničné hodnoty

Mykologické kultivačné vyšetrenie, ako i ďalšie laboratórne vyšetrenia (sérológia, histopatológia) sa musia vykonať pred začiatkom liečby, aby sa mohol identifikovať pôvodca 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 zapríčínujúce 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 227 imunokomprimovanými pacientami liečenými 12 týždňov sa porovnával benefit (účinnosť a prežívanie) vorikonazolu oproti konvenčnej liečbe amfotericínom B na primárnu liečbu akútnej invazívnej aspergilózy. Vorikonazol sa podával intravenózne so začiatočnou dávkou 6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín s následnou udržiavaciu 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. Stredná dĺžka trvania intravenózne liečby vorikonazolom bola 10 dní (v rozmedzí 2-85 dní). Po intravenózne liečbe vorikonazolom, stredná dĺžka trvania perorálnej liečby vorikonazolom bola 76 dní (v rozmedzí 2- 232 dní).

Dostatočná globálna odpoveď (kompletný alebo parciálny ústup všetkých symptómov, prejavov, rádiografických/bronchoskopických abnormalít detegovaných 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 signifikantný benefit bol dokázaný v prospech vorikonazolu aj pre časový interval po smrť a časový interval po prerušenie 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 GVH (“graft versus host“) reakcie po transplantácii a predovšetkým infekcií mozgu (za normálnych okolností s takmer 100 % mortalitou).

Štúdie zahrňovali 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 porovnávačej štúdií. Do štúdie bolo zaradených tristošesťdesiat 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 obličiek boli vyradení z tejto štúdie. Stredná dĺžka liečby bola 15 dní v oboch liečebných ramenách. 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 vyliečenie/zlepšenie všetkých klinických znakov a príznakov infekcie s eradikáciou *Candidy* z krvi a infikovaných miest v hlbokých tkanivách v 12. týždni po ukončení liečby (EOT = end of therapy). Pacienti, ktorí nemali posúdenie v 12. týždni po EOT, sa považovali za neúspech liečby. Táto analýza ukázala úspešnú odpoveď u 41 % pacientov v oboch liečebných ramenách.

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 u vorikonazolu 65 % a u dávkovacej schémy amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu 71 %. Posúdenie úspešného výsledku skúšajúcim v každom z týchto časových bodov ukazuje nasledujúca tabuľka.

Časový bod	Vorikonazol (N = 248)	Amfotericín B → flukonazol (N = 122)
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 %)

#### Závažná refraktérna infekcia spôsobená hubami *Candida*

Štúdie sa zúčastnilo 55 pacientov so závažnou refraktérnou systémovou kandidovou infekciou (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 nasledujúcim vzácnym mykotickým patogénom:

*Scedosporium* sp.: 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. proliferans*. Navyše sa pozorovala úspešná odpoveď u 1 z 3 pacientov infikovaných viac než jedným patogénom vrátane *Scedosporium* sp.

*Fusarium* sp.: Sedem (3 s úplnou, 4 s parciálnou odozvou) zo 17 pacientov bolo úspešne liečených vorikonazolom. Z uvedených 7 pacientov mali 3 očnú infekciu, 1 sinusovú (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 vzácnymi infekciami užívajúcich vorikonazol netolerovala predchádzajúcu antimykotickú liečbu, alebo bola na ňu refraktérna.

#### Primárna profylaxia invazívnych mykotických infekcií – účinnosť u príjemcov HSCT (hematopoietic stem cell transplant) bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI (invasive fungal infection)

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 prežitia 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 dĺžky 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 spoľahlivosti (IS)	p-hodnota
Úspešnosť v 180. dni*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Úspešnosť v 100.	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**

dni			24,2 %)**	
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 podieloch 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 podieloch 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 štúdiu 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 aspergilózou, 5 pacientov s kandidózou a 4 pacientov s inou IFI. Medián dĺžky 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 prežívania v 180. dni bola 80,0 % (32/40) a v 1. roku bola 70,0 % (28/40).

#### Dĺžka liečby

V klinických štúdiách 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 skúšaní. Do jednej štúdie bolo zaradených 31 pacientov s možnou, dokázanou alebo pravdepodobnou invazívnou aspergilózou (IA, invasive aspergillosis), z ktorých 14 pacientov malo dokázanú alebo pravdepodobnú IA a boli zahrnutí do MITT (MITT, modified intent-to-treat) analýz účinnosti. Do druhej štúdie bolo zaradených 22 pacientov s invazívnou kandidózou vrátane kandidémie (ICC, invasive candidiasis including candidaemia) a ezofageálnou kandidózou (EC, esophageal candidiasis) vyžadujúcich buď primárnu alebo záchrannú liečbu, z ktorých 17 bolo zahrnutých do MITT analýz účinnosti. U pacientov s IA bol celkový výskyt globálnej odpovede v 6. týždni 64,3 % (9/14), výskyt globálnej odpovede bol 40 % (2/5) u pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 77,8 % (7/9) u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov. Výskyt globálnej odpovede bol 85,7 % (6/7) v bode EOT, t.j. v bode ukončenia liečby (EOT, end of therapy) u pacientov s ICC a 70 % (7/10) v bode EOT u pacientov s EC. Celkový výskyt odpovede (u pacientov s ICC aj 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, 1200 mg a 1600 mg vorikonazolu boli 5,1 ms, 4,8 ms a 8,2 ms a 7,0 ms v prípade 800 mg ketokonazolu. U žiadneho zo skúšaných subjektov v žiadnej skupine neprišlo k predĺženiu QTc intervalu o  $\geq 60$  ms voči východiskovej hodnote. U žiadneho zo skúšaných subjektov nebol zaznamenaný interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Všeobecná farmakokinetická charakteristika

Farmakokinetika vorikonazolu bola stanovená u zdravých jedincov, špeciálnej populácie 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, t.z. 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 než 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.). 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 intravenózne 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 intravenózne dávke 4 mg/kg. Pri dodržaní odporúčaného intravenózneho a perorálneho začiatočného dávkovania sa dosiahnu plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu počas prvých 24 hodín. Bez začiatočného dávkovania sa u väčšiny jedincov rovnovážny stav koncentrácií vorikonazolu v plazme pri dvoch dávkach denne dosiahne na 6.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  $C_{max}$  a  $AUC_{\tau}$  o 34 %, resp. o 24 %. Absorpciu vorikonazolu neovplyvňuje zmena pH v žalúdku.

### Distribúcia

Distribučný objem vorikonazolu v rovnovážnom stave sa odhaduje na 4,6 l/kg, čo svedčí pre extenzívnu distribúciu 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 izoenzýmami 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 černochoch 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 než homozygotní extenzívni metabolizéri.

Hlavný metabolit vorikonazolu je N-oxid, ktorý je zodpovedný za 72 % cirkulujúcich značkových metabolitov v plazme. Tieto metabolity majú minimálnu antimykotickú aktivitu a neprispievajú k celkovej účinnosti vorikonazolu.

### Eliminácia

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

Po podaní rádioaktívne značeného 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 u osobitných skupín pacientov

#### Pohlavie

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

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

### Vyšší vek

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

V terapeutických štúdiách sa nerobila úprava dávkovania vzhľadom na vek. Pozoroval sa vzťah medzi plazmatickou koncentráciou a vekom. Bezpečnostný profil vorikonazolu u mladých i 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 dospelujúcich pacientov sú založené na združenej analýze farmakokinetických údajov získaných u populácie 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 26 imunokompromitovaných dospelujúcich 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 *i.v.* 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 dospelujúcimi pacientmi. Väčšia interindividuálna variabilita sa pozorovala u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

Porovnanie farmakokinetických údajov pediatrickej a dospeljej populácie naznačovali, že predpokladaná celková expozícia ( $AUC_t$ ) u detí po podaní nasycovacej dávky 9 mg/kg *i.v.* bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po *i.v.* nasycovacej dávke 6 mg/kg. Predpokladané celkové expozície u detí po *i.v.* udržiavacích dávkach 4 a 8 mg/kg dvakrát denne boli porovnateľné s expozíciami u dospelých po *i.v.* dávke 3 a 4 mg/kg dvakrát denne. 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 dospelujúcich pacientov boli porovnateľné s expozíciami u dospelých, u ktorých sa aplikovali tie isté dávkovacie režimy. Nižšia expozícia vorikonazolu sa však pozorovala u niektorých mladých dospelujúcich 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. Na základe farmakokinetickej analýzy populácie majú dospelujúci 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 SBECD (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Porucha funkcie pečene

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola  $AUC_{\tau}$  o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh A a B) v porovnaní so zdravými jedincami. Porucha funkcie pečene neovplyvnila väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny.

V klinickej štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola  $AUC_{\tau}$  podobná u pacientov so stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh 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 s ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh 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 podávaní ukázali, že cieľovým orgánom je pečeň. Hepatotoxicita, ktorá sa objavuje pri plazmatických koncentráciách blízky 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 pre- a postnatálnych 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 a samíc potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudí v terapeutických dávkach.

Predklinické výsledky testovania toxicity intravenózneho vehikula SBECD pri opakovaných dávkach odhalili jeho hlavné účinky, ktorými sú vakuolizácia epitelu v močových cestách a aktivácia makrofágov v pečeni a pľúcach. Vzhľadom na pozitívny výsledok GPMT testu ("guinea pig maximisation test"), je potrebné pri predpisovaní intravenózne formy uvedomiť si jeho alergizujúci potenciál. Štandardné štúdie na genotoxicitu a reprodukčné štúdie s pomocnou látkou SBECD neodhalili žiadne riziko pre človeka. SBECD sa netestovala na karcinogenitu. Bolo dokázané, že nečistota nachádzajúca sa v SBECD pôsobí ako alkylačný mutagén, ktorý vykazuje karcinogénny efekt u potkanov. Túto nečistotu treba považovať za látku s karcinogénnym potenciálom pre človeka. Vo svetle týchto zistení by intravenózna liečba nemala trvať dlhšie ako 6 mesiacov.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ sulfobutyléter- $\beta$ -cyklodextrínu (SBE- $\beta$ -CD)

### 6.2 Inkompatibility

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

#### Krv a krvné deriváty a krátkodobo podávané infúzie koncentrovaných roztokov elektrolytov:

Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagnezémia a hypokalciémia, sa majú upraviť pred začatím liečby vorikonazolom (pozri časti 4.2 a 4.4). Vorikonazol Sandoz 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 *nemusí* prerušiť, keď je predpísaná s Vorikonazolom Sandoz, 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 Vorikonazol Sandoz.

Vorikonazol Sandoz sa nesmie riediť 4,2 % 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**

2 roky.

#### Rekonštituovaný liek:

Z hľadiska použiteľnosti po rozpustení bola potvrdená chemická a fyzikálna stabilita roztoku počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

#### Po zriedení roztoku na infúziu:

Z hľadiska použiteľnosti po zriedení bola potvrdená chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku počas 3 hodín pri teplote 20 °C – 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, je čas použiteľnosti a podmienky uchovávania na zodpovednosti používateľa a nemali by za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C (v chladničke), pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

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

Uchváňajte pri teplote do 30°C

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení roztoku lieku, pozri časť 6.3.

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

25 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s lyofilizačnou gumovou zátkou a hliníkovým odnímateľným viečkom a plastovým krytom, vložená do škatuľky.

Veľkosti balenia:

1,5,10 injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Prášok sa rekonštituuje buď s 19 ml vody na injekciu alebo s 19 ml infúzneho izotonického roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného, aby sa získalo 20 ml extrahovateľného číreho koncentráту obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu. Odporúča sa používať štandardnú (nie automatickú) 20 ml striekačku, aby sa pridalo presné množstvo (19,0 ml) vody na injekciu alebo (9 mg/ml [0,9 %]) infúzneho izotonického roztoku chloridu sodného. Znehodnotte injekčnú liekovku, ak sa rozpúšťadlo nenasaje podtlakom do injekčnej liekovky.

Tento liek je určený len na jedno použitie a podávať sa môže len číry roztok bez častíc, všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

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

#### **Požadované objemy koncentráту vorikonazolu 10 mg/ml**

Telesná hmotnosť (kg)	Objem koncentráту vorikonazolu (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)	-	

Po rozpustení sa roztok môže riediť s:

injekčným izotonickým roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),  
zloženým intravenóznym infúznym roztokom mliečnanu sodného,  
intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a Ringerovho zmesného roztoku mliečnanu sodného,  
intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a 0,45 % chloridu sodného,  
intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy,  
intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy v 20 mmol chloridu draselného ,  
intravenóznym infúznym roztokom 0,45 % chloridu sodného,  
intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a 0,9 % izotonického roztoku chloridu sodného.

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0098/14-S

## 9. DÁTUM REGISTRÁCIE / PREDĽŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. februára 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. decembra 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2026