

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vorikonazol Sandoz 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 244,2 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela až takmer biela bikonvexná tableta v tvare kapsuly s nápisom „200“ na jednej strane a čistá na druhej strane.

Dĺžka: 15,9 ± 0,3 mm

Hrúbka: 6,20 mm ± 0,30 mm

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 je primárne určený pacientom s progresívnymi, potencionálne 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 podania

Dávkovanie

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

Vorikonazol Sandoz je dostupný ako 200 mg filmom obalené tablety a 200 mg prášok na infúzny roztok. Vorikonazol je tiež dostupný ako 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu, avšak nie pod týmto obchodným názvom.

Liečba

Dospelí

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

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

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

Dĺžka trvania liečby

Dĺžka trvania liečby má byť čo najkratšia, v závislosti od klinickej a mykologickej odpovede pacienta. Pri dlhodobej expozícii vorikonazolu viac ako 180 dní (6 mesiacov) sa vyžaduje starostlivé zhodnotenie pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.1).

Úprava dávkovania (Dospelí)

Ak pacient nereaguje na liečbu adekvátne, možno udržiavaciu dávku zvýšiť na 300 mg dvakrát denne pri perorálnej aplikácii. 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, znižujte perorálnu dávku 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 hmotnosťou (vo veku 12 až 14 rokov a < 50 kg)

Vorikonazol sa musí u mladých dospelých dávkovať ako u detí, keďže metabolizovanie vorikonazolu sa u nich môže viac podobáť metabolizmu u detí ako u dospelých.

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

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

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

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

Tieto odporúčania pre perorálnu dávku u detí sú založené na štúdiách, v ktorých sa vorikonazol podával ako prášok na perorálnu suspenziu. Bioekvivalencia medzi práškom na perorálnu suspenziu a tabletami sa u pediatrickej populácie neštudovala. Ak zoberieme do úvahy predpokladanú obmedzenú dobu gastroenterálnej pasáže u pediatrických pacientov, môže sa absorpcia tabliet u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi líšiť. Preto sa odporúča u detí vo veku 2 až < 12 rokov používať perorálnu suspenziu.

Všetci ostatní dospívající (vo věku od 12 do 14 rokov a ≥ 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 dospievajúci s nízkou telesnou hmotnosťou [12 až 14 rokov a < 50 kg])

Ak je odpoveď pacienta na liečbu nedostatočná, dávka sa môže zvýšiť v prírastkoch o 1 mg/kg (alebo v prírastkoch o 50 mg, ak sa na začiatku použila maximálna perorálna dávka 350 mg). Ak pacient nie je schopný liečbu tolerovať, znížte dávku v úbytkoch o 1 mg/kg (alebo v úbytkoch o 50 mg, ak sa na začiatku použila maximálna perorálna dávka 350 mg).

Použitie u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s nedostatočnosťou pečene alebo obličiek 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) definovaného neutropéniou alebo imunosupresiou. Len v prípade pretrvávajúcej imunosupresie alebo choroby spôsobenej reakciou štep proti hostiteľovi 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 užívania vorikonazolu viac ako 180 dní sa v klinických štúdiách dostatočne neskúmali.

Užívanie 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

Fenytoín možno podávať spolu s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši z 200 mg na 400 mg perorálne dvakrát denne (zo 100 mg na 200 mg perorálne dvakrát denne u pacientov s hmotnosťou do 40 kg), pozri časti 4.4 a 4.5.

Kombinácii vorikonazolu s rifabutínom sa má vyhýbať, pokiaľ je to možné. Ak je však kombinácia jednoznačne potrebná, udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť z 200 mg na 350 mg perorálne dvakrát denne (zo 100 mg na 200 mg perorálne dvakrát denne u pacientov do 40 kg), pozri časti 4.4 a 4.5.

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

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika perorálne podaného vorikonazolu pri renálnom poškodení nie je ovplyvnená. Preto sa nevyžaduje úprava dávkovania pri perorálnom podávaní u pacientov s miernym až závažným poškodením obličiek (pozri časť 5.2).

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

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 (Childovo-Pughovo skóre A a B) treba znížiť na polovicu (pozri časť 5.2).

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

Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti používania vorikonazolu u pacientov s nezvyčajnými výsledkami testov funkcie pečene (aspartát transamináza [AST], alanín transamináza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] alebo celkový bilirubín > 5-násobok hornej hranice normálu).

Liečba vorikonazolom sa spája so zvýšenými výsledkami testov funkcie pečene a klinickými prejavmi hepatálneho poškodenia, ako je žltáčka, preto sa u pacientov so závažným poškodením pečene môže podávať len v tom prípade, keď prínos pre pacienta preváži potenciálne riziko. Pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene treba starostlivo sledovať 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 častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety Vorikonazol Sandoz sa majú užívať aspoň jednu hodinu pred jedlom alebo jednu hodinu po jedle.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie s CYP3A4 substrátmi, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, chinidínom alebo ivabradínom, pretože zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu spôsobiť predĺženie QTc intervalu a zriedkavý výskyt arytmie typu *torsades de pointes* (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s rifampicínom, karbamazepínom, fenobarbitalom a ľubovníkom bodkovaným, pretože tieto lieky pravdepodobne signifikantne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenzu 400 mg jedenkrát denne alebo vyšších je kontraindikované, pretože efavirenz významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu u zdravých jedincov v týchto dávkach. Vorikonazol tiež významne zvyšuje plazmatické koncentrácie efavirenzu (pozri časť 4.5, nízke dávky pozri v časti 4.4).

Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (400 mg a viac dvakrát denne), lebo ritonavir pri tejto dávke významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu u zdravých jedincov (pozri časť 4.5, nízke dávky pozri v časti 4.4).

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (ergotamín, dihydroergotamín), ktoré sú CYP3A4 substrátmi, pretože zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu viesť k ergotizmu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so sirolimusom, pretože vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimusu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu s naloxegolom, substrátom CYP3A4, pretože zvýšené plazmatické koncentrácie naloxegolu môžu urýchliť príznaky vysadenia opioidov (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu s tolvaptánom, pretože silné inhibítory CYP3A4, ako napríklad vorikonazol, významne zvyšujú plazmatickú koncentráciu tolvaptánu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu s lurazidónom, pretože významné zvýšenie expozície lurazidónu má potenciál závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s venetoklaxom na začiatku a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu, pretože je pravdepodobné, že vorikonazol významne zvýši plazmatické koncentrácie venetoklaxu a zvýši riziko syndrómu lýzy tumoru (pozri časť 4.5).

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).

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 hypokalciémia 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 4-násobok 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).

Hepatotoxicita

V klinických skúšaní sa počas liečby vorikonazolom vyskytli prípady závažných hepatálnych reakcií (vrátane klinickej 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. Dĺžka liečby má byť čo najkratšia; ak však liečba pokračuje na základe posúdenia pomeru medzi prínosom a rizikom (pozri časť 4.2), frekvenciu monitorovania možno znížiť na raz mesačne, ak nedošlo k zmenám vo výsledkoch testov funkcie pečene.

Ak sa výsledky testov funkcie pečene 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 je navyše spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo, aktinická keratóza a pseudoporphyria. 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 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 a použitie alternatívnych antitykótík a pacienta treba poslať k dermatológovi. Ak sa v užívaní vorikonazolu pokračuje, musí sa systematicky a pravidelne vykonávať dermatologické vyhodnotenie, aby sa umožnila včasná detekcia a manažment premalígnych lézií. Liečba vorikonazolom sa musí ukončiť, ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamocelulárny karcinóm (pozri nižšie časť 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 eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V prípade výskytu vyrážky musí byť pacient dôsledne monitorovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba vorikonazolom 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 musia 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 kutánného SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) (pozri časť 4.8).

Neinfekčná periostitída so zvýšenými hladinami fluoridu a alkalickú fosfatázu 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 účinky

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

Renálne nežiaduce reakcie

U závažne chorých pacientov sa počas liečby Vorikonazolom Sandoz pozorovalo akútne renálne zlyhanie. Pacienti liečení vorikonazolom pravdepodobne súbežne užívajú aj nefrotoxické lieky a zároveň trpia ochoreniami potencionálne vedúcimi ku zníženiu renálnych funkcií (pozri časť 4.8).

Monitorovanie renálnej funkcie

Pacientov je potrebné monitorovať z hľadiska možnosti rozvoja poruchy renálnych funkcií. Monitorovanie má zahŕňať vyhodnotenie laboratórnych parametrov, predovšetkým hladiny sérového kreatinínu.

Monitorovanie funkcie pankreasu

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky 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 pečenej 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 objavujú 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 antitykotík.

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 neprevyšuje 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 efavirenu 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 neprevyšuje 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 má 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 signifikantne 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 štúdii viedlo súbežné použitie vorikonazolu s fentanylom k zvýšeniu priemernej hodnoty $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, môže byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (vrátane dlhšieho obdobia monitorovania respiračných funkcií).

Dlhodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibítor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu a perorálneho flukonazolu viedlo k významnému zvýšeniu C_{max} a AUC_{τ} 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 laktózu a sodík

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vorikonazol je metabolizovaný izoenzýmami cytochrómu P450, CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 a inhibuje ich aktivitu. Inhibitory 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, pimozid a ivabradín), je ich súbežné podávanie kontraindikované (pozri nižšie a časť 4.3).

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi vorikonazolom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (jedenkrát denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a neurčené ako „ND“). 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_τ, AUC_t a AUC_{0-∞} predstavuje plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna.

Interakcie v tabuľke sú uvedené v nasledovnom poradí: kontraindikácie, tie ktoré vyžadujú úpravu dávky a starostlivé klinické a/alebo biologické sledovanie a nakoniec tie, ktoré nepredstavujú významnú farmakokinetickú interakciu, ale môžu byť klinicky významné v tejto terapeutickej oblasti.

Liek [Mechanizmus interakcie]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Astemizol, cisaprid, pimozid, chinidín, terfenadín a ivabradín [substráty CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
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 táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Efavirenz (nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy) [induktor CYP450; CYP3A4 inhibítor a substrát]		
Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC _τ ↑ 44 % Vorikonazol C _{max} ↓ 61 %	Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenz 400 mg QD alebo

Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	Vorikonazol AUC_τ ↓ 77 % V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_τ ↑ 17 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_τ ↓ 7 %	vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.3). Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenzu znížená na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenzu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).
Námel'ové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námel'ových alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Lurazidón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie naloxegolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Rifabutín [silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 350 mg BID)* 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_τ ↓ 78 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_τ ↓ 32 % Rifabutín C_{max} ↑ 195 % Rifabutín AUC_τ ↑ 331 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_τ ↑ 87 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a rifabutínu sa treba vyhýbať, 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 starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií rifabutínu (napr. uveitída).
Rifampicín (600 mg QD) [silný induktor CYP450]	Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_τ ↓ 96 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]		

Vysoká dávka (400 mg BID)	Ritonavir C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 %	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a vyššie BID) je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Nízka dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %	Súbežnému podávaniu vorikonazolu a nízkej dávky ritonaviru (100 mg BID) sa treba vyhýbať, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta odôvodní použitie vorikonazolu.
Ľubovník bodkovaný [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Tolvaptán [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie tolvaptánu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Venetoklax [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované 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 súhrne charakteristických vlastností lieku. Odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity.
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Znížená dávka a/alebo frekvencia podávania 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.
Fenytoín [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoín C_{max} ↑ 67 % Fenytoín AUC_{τ} ↑ 81 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a fenytoínu sa treba vyhýbať, pokiaľ prínos prevýši riziko. Odporúča sa starostlivé sledovanie plazmatických hladín fenytoínu. Fenytoín sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 5 mg/kg IV BID alebo z 200 mg na 400 mg perorálne BID, (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov

		s hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2).
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 39 % Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonazol C_{12} ↓ 51 %	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovirom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu.
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).
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).
Antikoagulanciá Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) [substrát CYP2C9] Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenprokumon, acenokumarol) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné. Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času, hoci táto interakcia sa neskúmala táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa starostlivé sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulancií sa má podľa toho upraviť.
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.
Benzodiazepíny [substráty CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v., jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného: triazolam, alprazolam)	V nezávislej publikovanej štúdii, $AUC_{0-\infty}$ midazolamu ↑ 3,7-násobne. V nezávislej publikovanej štúdii, $C_{\max}$ midazolamu ↑ 3,8-násobne $AUC_{0-\infty}$ midazolamu ↑ 10,3-násobne. Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinok, hoci táto interakcia sa klinicky neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.
Imunosupresíva [substráty CYP3A4]		

Sirolimus (2 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-krát Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krát	Súbežné podávanie vorikonazolu a sirolimusu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Everolimus [tiež substrát P-gp]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, keďže sa predpokladá, že vorikonazol významne zvyšuje koncentrácie everolimu (pozri časť 4.4).
Cyklosporín (u stabilizovaných príjemcov transplantovanej obličky užívajúcich chronickú cyklosporínovú liečbu)	Cyklosporín C_{max} ↑ 13 % Cyklosporín AUC_{τ} ↑ 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>
Takrolimus (0,1 mg/kg jednorazová dávka)	Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221 %	Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených takrolimusom sa odporúča, aby sa dávka takrolimusu znížila na tretinu pôvodnej dávky a hladina takrolimusu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny takrolimusu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny takrolimusu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>
Dlhodobé pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4] Oxykodón (10 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Oxykodón C_{max} ↑ 1,7-krát Oxykodón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krát	Je potrebné zvážiť zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobých pôsobiacich opiátov metabolizovaných CYP3A4 (napr. hydrokodón). Môže byť nevyhnutné časté sledovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi.
Metadón (32 - 100 mg QD) [substrát CYP3A4]	R-metadón (aktívny) C_{max} ↑ 31 % R-metadón (aktívny) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadón C_{max} ↑ 65 % S-metadón AUC_{τ} ↑ 103 %	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojených s metadónom, vrátane predĺženia QTc. Môže byť potrebné zníženie dávky metadónu.
Nesteroidné antiflogistiká (NSA) [substráty CYP2C9] Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka)	S-Ibuprofén C_{max} ↑ 20 %	Odporúča sa časté sledovanie

dávka)	S-Ibuprofén AUC _{0-∞} ↑ 100 %	nežiaducich reakcií a toxicity spojenej s NSA. Môže byť potrebné zníženie dávky NSA.
Diklofenak (50 mg jednorazová dávka)	Diklofenak C _{max} ↑ 114 % Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78 %	
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	Omeprazol C _{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC _τ ↑ 280 % Vorikonazol C _{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 41 % Iné inhibitory 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.
Perorálne kontraceptíva* [substrát CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretisterón/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinylestradiol C _{max} ↑ 36 % Etinylestradiol AUC _τ ↑ 61 % Noretisterón C _{max} ↑ 15 % Noretisterón AUC _τ ↑ 53 % Vorikonazol C _{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 46 %	Okrem nežiaducich reakcií spojených s vorikonazolom sa odporúča sledovanie aj nežiaducich reakcií spojených s perorálnymi kontraceptívami.
Krátkodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, so súbežným naloxonom) Fentanyl (5 µg/kg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6-krát V nezávislej publikovanej štúdii, Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34-krát	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.
Statíny (napr. lovastatín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a mohol by viesť k rabdomyolýze, hoci táto interakcia sa klinicky neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, je potrebné zvážiť zníženie dávky statínov.
Sulfonylmočoviny (zahŕňajú okrem iného: tolbutamid, glipizid, glyburid) [substráty CYP2C9]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie sulfonylmočovín a spôsobuje hypoglykémiu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa starostlivé sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonylmočovín.
Vinka alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: vinkristín a vinblastín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie vinka alkaloidov a vedie k neurotoxite, hoci táto interakcia sa klinicky neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky vinka alkaloidov.
Iné inhibitory HIV proteázy (zahŕňajú okrem iného: sakvinavir, 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.	Starostlivé sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Iné nenukleozidové inhibitory	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i>	Starostlivé sledovanie

reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* [substráty CYP3A4, inhibítory alebo induktory CYP450]	štúdie preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Vplyv efavirenzu na vorikonazol naznačuje, že metabolizmus vorikonazolu môže byť indukovaný NNRTI.	akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
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.
Cimetidín (400 mg BID) [nešpecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Žiadna úprava dávky
Digoxín (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Makrolidové antibiotiká Erytromycín (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azitromycín (500 mg QD)	Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	Žiadna úprava dávky
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Mykofenolová kyselina C_{max} ↔ Mykofenolová kyselina AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [substrát CYP3A4]	Prednizolón C_{max} ↑ 11 % Prednizolón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Žiadna úprava dávky 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).
Ranitidín (150 mg BID) [zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky

Flukloxacilín [induktor CYP450]	Boli hlásené výrazne znížené koncentrácie vorikonazolu v plazme.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s flukloxacilínom, monitorujte možnú stratu účinku vorikonazolu (napr. terapeutickým monitorovaním lieku); prípadne môže byť potrebné zvýšiť dávku vorikonazolu.
------------------------------------	--	---

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Adekvátne informácie o užívaní 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 užívať počas gravidity, ak prínos pre matku jasne neprevyšuje 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 štúdiu 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 Sandoz 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 terapeutických klinických skúšaní) a ďalších 270 dospelých pacientov v skúšaní zameraných na profylaxiu. 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 vyšetrení 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 uvedené 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:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Infekcie a nákazy	
Časté	Sínusitída
Menej časté	Pseudomembranózna kolitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Časté	Skvamocelulárny karcinóm (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby) *, **
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Agranulocytóza ¹ , pancytopenia, trombocytopenia ² , leukopénia, anémia
Menej časté	Zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília
Zriedkavé	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	Precitlivenosť
Zriedkavé	Anafylaktoidná reakcia
Poruchy endokrinného systému	
Menej časté	Adrenálna insuficiencia, hypotyreóza
Zriedkavé	Hypertyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Periférny edém
Časté	Hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia
Psychické poruchy	
Časté	Depresia, halucinácie, úzkosť, insomnie, agitácia, stavy zmätenosti
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Časté	Konvulzia, tremor, parestézia, hypertónia ³ , somnolencia, synkopa, závrat
Menej časté	Edém mozgu, encefalopatia ⁴ , extrapyramidálna porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypestézia, dysgeúzia
Zriedkavé	Hepatálna encefalopatia, Guillainov-Barrého syndróm, nystagmus
Poruchy oka	
Veľmi časté	Porucha zraku ⁶

Časté	Krvácanie do sietnice
Menej časté	Okulogyrická kríza, porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , skleritída, blefaritída, diplopia
Zriedkavé	Atrofia zrakového nervu, zákal rohovky
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Hypoakúzia, vertigo, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Supraventrikulárna arytmia, tachykardia, bradykardia
Menej časté	Ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, supraventrikulárna tachykardia, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme
Zriedkavé	<i>Torsades de pointes</i> , kompletná atrioventrikulárna blokáda, blokáda ramienka, nodálny rytmus
Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia, flebitída
Menej časté	Tromboflebitída, lymfangitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	Respiračná tieseň ⁹
Časté	Akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea, vracanie, hnačka
Časté	Dyspepsia, obstipácia, cheilitída, gingivitída
Menej časté	Pankreatitída, duodenitída, glositída, opuchnutý jazyk, gastroenteritída, peritonitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi časté	Výsledky vyšetrení funkcie pečene mimo normy
Časté	Ikterus, cholestatický ikterus, hepatitída ¹⁰
Menej časté	Zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Vyrážka
Časté	Exfoliatívna dermatitída, makulopapulárna vyrážka, pruritus, alopecia, erytém, fototoxicita**
Menej časté	Stevensov-Johnsonov syndróm ⁸ , urtikária, alergická dermatitída, makulárna vyrážka, papulárna vyrážka, purpura, ekzém
Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , multiformný erytém, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸ , angioedém, psoriáza, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, kožné erupcie po užití lieku
Neznáme	Kožný lupus erythematosus*, pehy*, lentigo*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Bolesť chrbta
Menej časté	Artritída, periostitída*, **

Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Akútna renálna insuficiencia, hematúria
Menej časté	Nekróza renálnych tubulov, proteinúria, nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Pyrexia
Časté	Bolesť na hrudníku, edém tváre ¹¹ , asténia, zimnica
Menej časté	ochorenie podobné chrípke, reakcia v mieste podania
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Menej časté	Zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi

*Nežiaduce reakcie 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 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 užitím 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 zrakovéj 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 štúdii 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 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 závažné základné ochorenie a súbežne 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 eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (zriedkavé) a multiformného erytému (zriedkavé) (pozri časť 4.4).

Ak sa u pacienta vyvinie vyrážka, treba ho 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; mechanizmus účinku sa nezistil (pozri časť 4.4).

Testy funkcie pečene

Celková incidencia zvýšenia aminotransferáz $>3 \times \text{ULN}$ (hornej hranice normálnych hodnôt) (nemuseli byť zahrnuté do nežiaducich udalostí) vo vorikonazolovom klinickom programe bola 18,0 % (319/1 768) u dospelých pacientov a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientov, ktorí užívali vorikonazol v rámci súhrnných terapeutických a profylaktických štúdií. Výskyt nezvyčajných výsledkov testov funkcie pečene bol spojený s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami. Väčšina abnormálnych pečenevých testov sa normalizovala buď počas liečby bez úpravy dávkovania, alebo po úprave dávkovania vrátane ukončenia liečby.

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

Profylaxia

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí užívali vorikonazol na profylaktické (183) a terapeutické účely (105) v klinických skúšaniach. 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 skúšaniach častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečenevých 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 pečenevé 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. Pri predávkovaní môže hemodialýza pomôcť pri eliminácii vorikonazolu z organizmu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus 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) a 3 742 ng/ml (interkvartilový rozsah 2 027 až 6 302 ng/ml) v uvedenom poradí. 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 čiastočná alebo úplná odpoveď, sa potvrdila voči rodu *Aspergillus* spp. vrátane *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, rodu *Candida* spp. vrátane *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* a obmedzenému počtu *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* a *C. guilliermondii*, rodu *Scedosporium* spp. vrátane druhov *S. apiospermum*, *S. prolificans* a rodu *Fusarium* spp.

Ďalšie liečené mykotické infekcie (často buď s čiastočnou alebo úplnou odpoveďou) zahŕňali izolované prípady druhu *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, druhu *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, rodu *Penicillium*

spp. vrátane *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* a rodu *Trichosporon* spp. vrátane *T. beigelii* infekcií.

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

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

Hraničné hodnoty

Mykologické kultivačné vyšetrenie, ako i ďalšie laboratórne vyšetrenia (sérológia, histopatológia) sa 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 zapríčiňujúce infekcie u ľudí zahŕňajú *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*, z ktorých všetky zvyčajne vykazujú pre vorikonazol minimálne inhibičné koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) nižšie ako 1 mg/l.

Avšak *in vitro* aktivita vorikonazolu voči druhom *Candida* nie je jednotná. Konkrétne v prípade *C. glabrata* sú MIC vorikonazolu pre izoláty rezistentné na flukonazol úmerne vyššie ako MIC pre izoláty citlivé na flukonazol. Preto je potrebné pokúsiť sa náležite identifikovať *Candidu* až na úroveň druhu. Ak je dostupné testovanie antimykotickej citlivosti, môžu sa výsledky MIC interpretovať pomocou kritérií pre hraničné hodnoty stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Hraničné hodnoty podľa EUCAST

Druhy <i>Candida</i> a <i>Aspergillus</i>	Hraničné hodnoty (mg/l) minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration))	
	≤ C (citlivé)	> R (rezistentné)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Nedostatočný dôkaz (ND)	ND
<i>Candida krusei</i>	ND	ND
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	ND	ND
Hraničné hodnoty nezávislé na druhu <i>Candida</i> ³	ND	ND
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	ND ⁵	ND ⁵
Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu ⁶	ND	ND

¹ Kmene s hodnotami MIC vyššími ako hraničné hodnoty MIC pre citlivé/intermediárne (S/I) druhy sú zriedkavé alebo ešte nehlásené. Identifikácia a stanovenie citlivosti týchto izolátov na antimykotiká sa musia opakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát sa má poslať do referenčného laboratória. Kým nebude dôkaz klinickej odpovede pre potvrdené izoláty s hodnotami MIC nad aktuálnou hraničnou hodnotou pre rezistentné druhy, majú byť tieto hlásené ako rezistentné. Pri infekciách spôsobených druhmi uvedenými nižšie, kedy boli hodnoty MIC nižšie alebo rovné hodnotám epidemiologických predelov, bola dosiahnutá klinická odpoveď 76%. Z tohto dôvodu sa populácie divokého typu *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* považujú za citlivé.

² Hodnoty epidemiologických predelov (Epidemiological cut-off values - ECOFF) pre tieto druhy sú vo všeobecnosti vyššie ako pre *C. albicans*.

³ Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu boli určené hlavne na základe údajov FK/FD a sú nezávislé na distribúcii MIC špecifických druhov *Candida*. Dajú sa použiť iba pri organizmoch, ktoré nemajú špecifické hraničné hodnoty.

⁴ Oblasť technickej neistoty (Area of technical uncertainty - ATU) je 2. Hláste ako R s nasledujúcou poznámkou: „V niektorých klinických prípadoch (neinvazívne formy infekcií) sa vorikonazol môže používať za predpokladu, že je zabezpečená jeho dostatočná expozícia”.

⁵ Hodnoty ECOFF pre tieto druhy sú všeobecne o jeden stupeň dvojnásobného riedenia vyššie ako pre *A. fumigatus*.

⁶ Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu neboli určené.

Klinické skúsenosti

Úspešná liečba 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* spp. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdii 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 udržiavaciou 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 solidných 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 porovnávacej štúdii. Do štúdie bolo zaradených tristosedemdesiat pacientov bez neutropénie (vo veku nad 12 rokov) s dokumentovanou kandidémiou, z ktorých 248 bolo liečených vorikonazolom. Deväť jedincov v skupine s vorikonazolom a 5 v skupine s amfotericínom B s následným podávaním flukonazolu malo tiež mykologicky dokázanú infekciu v hlbokých tkanivách. Pacienti so zlyhaním funkcie obličiek boli vyradení z tejto štúdie. 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 štúdii, definovaná ako vyličenie/zlepšenie všetkých klinických znakov a príznakov infekcie s eradikáciou *Candidy* z krvi a infikovaných miest v hlbokých tkanivách 12 týždňov po ukončení liečby (EOT = end of therapy). Pacienti, ktorí nemali posúdenie 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 spp.: Liečebný efekt sa pozoroval u 16 (6 s úplnou odpoveďou, 10 s parciálnou odpoveďou) z 28 pacientov s infekciou *S. apiospermum* a u 2 (oba s parciálnou odpoveďou) zo 7 pacientov s infekciou *S. prolificans*. Navyše sa pozorovala úspešná odpoveď u 1 z 3 pacientov infikovaných viac než jedným patogénom vrátane *Scedosporium* spp.

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

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

Cieľové ukazovatele štúdie	vorikonazol N = 224	itraconazol N = 241	rozdiel v podieloch a 95 % interval spôľahlivosti (IS)	hodnota p
Úspešnosť v 180. dni*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Úspešnosť v 100. dni	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**

Ukončených aspoň 100 dní profylaxie skúšaným liekom	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Pacienti s prežítím 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

Prielomová 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)
Prielomové 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)
Prielomové IFI – 180. deň	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Úspešnosť v 180. dni*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)**

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

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

Vorikonazol ako sekundárna profylaxia sa skúmal v otvorenej, nekomparatívnej, multicentrickej štúdií dospelých pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT s predchádzajúcou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola miera výskytu dokázanej alebo pravdepodobnej IFI počas prvého roka po HSCT. Skupina MITT zahŕňala 40 pacientov s predchádzajúcou IFI vrátane 31 pacientov s apertgíozou, 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 prežitia 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 ≥ 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_t). 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 $C_{\max}$ o 34% AUC_t 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 izoenzymami cytochrómu P450, CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4.

Interindividuálna variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

In vivo štúdie ukázali, že CYP2C19 zohráva významnú úlohu v metabolizme vorikonazolu. Tento enzým vykazuje genetický polymorfizmus. Napríklad u 15 – 20 % ázijskej populácie možno očakávať, že budú slabí metabolizéri. U belochov a 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_t) 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 antitumorigénnu 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 v špeciálnych skupinách pacientov

Pohlavie

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

Starší pacienti

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

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 dospievajúcich pacientov sú založené na analýze farmakokinetických údajov získaných u populácie 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 26 imunokompromitovaných dospievajúcich 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 štúdii s dospievajúcimi 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 dospievajúcich pacientov boli porovnateľné s expozíciami u dospelých, u ktorých sa aplikovali tie isté dávkovacie režimy. Nižšia expozícia vorikonazolu sa však pozorovala u niektorých mladých dospievajúcich 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 dospievajúci vo veku 12 až 14 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg dostávať detské dávky (pozri časť 4.2).

Renálne poškodenie

V klinickej štúdii s jednou perorálnou dávkou (200 mg) u jedincov s normálnou renálnou funkciou a s miernym (klírens kreatinínu 41 – 60 ml/min) až závažným (klírens kreatinínu < 20 ml/min) renálnym poškodením nebola farmakokinetika vorikonazolu renálnym poškodením signifikantne ovplyvnená. Väzba vorikonazolu na plazmatické proteíny bola podobná u pacientov s rôznym stupňom poškodenia obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hepatálne poškodenie

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC_t o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre A a B) v porovnaní so zdravými jedincami. Poškodenie funkcie pečene neovplyvnilo väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie zamerané na sledovanie toxicity vorikonazolu pri opakovanom podávaní ukázali, že cieľovým orgánom je pečeň. Hepatotoxicita, ktorá sa objavuje pri plazmatických koncentráciách blízkyh

koncentráciám pri terapeutických dávkach u ľudí, je podobná ako pri iných antimykotikách. Na potkanoch, myšiach a psoch indukoval vorikonazol aj minimálne zmeny na nadobličkách. Obvyklé farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách sa vorikonazol ukázal ako teratogénny u potkanov a embryotoxický u králikov pri rovnakej systémovej expozícii, aká sa dosiahne u ľudí pri terapeutických dávkach. V 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 samic potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudí terapeutických dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob, predželatinovaný
kroskarmelóza, sodná soľ
povidón
stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva:

HPMC 2910/hypromelóza (E464)
laktózy, monohydrát
oxid titaničitý (E171)
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v PVC/PVDC/Al blistri a vložené do škatulky.

Veľkosti balenia :

2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500, 1000 filmom obalených tabliet.

Filmom obalené tablety sú balené v HDPE fľaši s detským bezpečnostným uzáverom a vložené do škatulky.

Veľkosti balenia:

30, 50, 56, 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0249/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. júna 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. januára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024