

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Accordpharma 200 mg
prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.

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

Pomocné látka zo známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 2060 mg cyklodextrínov, čo zodpovedá 103 mg/ml po rekonštitúcii v 20 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Liečba invazívnej aspergilózy.

Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.

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

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

Vorikonazol môže byť dostupný v ďalších silách a liekových formách.

Liečba

Dospelí

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

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledovnej tabuľke:

	Intravenózne	Perorálne	
		Pacienti s hmotnosťou 40 kg a viac*	Pacienti s hmotnosťou nižšou ako 40 kg*
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). Klinické údaje dokazujúce bezpečnosť intravenózne podávaného hydroxypropylbetadexu v dlhodobej liečbe sú obmedzené (pozri časť 5.2).

Úprava dávky (Dospelí)

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

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

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

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

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

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

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.

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

Vorikonazol sa má dávkovať ako u dospelých.

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

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

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

Profylaxia u dospelých a detí

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

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

Dávkovanie

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

Dĺžka trvania profylaxie

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

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

Nasledovné pokyny platia pre liečbu, ako aj pre profylaxiu

Úprava dávkovania

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

Úpravy dávkovania v prípade súbežného podávania

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

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

Staršie osoby

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

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

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie s CYP3A4 substrátmi, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, chinidínom alebo ivabradínom, pretože zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu

spôsobit' 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 raz denne alebo vyššími 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, nižšie dávky pozri v časti 4.4).

Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (400 mg a viac dvakrát denne), pretože ritonavir pri tejto dávke významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu u zdravých jedincov (pozri časť 4.5, nižšie 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 signifikantne zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimusu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu s naloxegolom, substrátom CYP3A4, pretože zvýšená plazmatická koncentrácia naloxegolu môže 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 môže spôsobiť závažné nežiaduce účinky (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s venetoklaxom na začiatku podávania venetoklaxu a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu, pretože vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu a zvyšuje riziko syndrómu z rozpadu nádoru (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

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

Dĺžka liečby

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

Kardiovaskulárny systém

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

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu
- kardiomyopatia, obzvlášť keď je prítomné srdcové zlyhávanie
- sínusová bradykardia
- prítomné symptomatické arytmie

- súčasne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Poruchy elektrolytov, ako je hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciiémia sa majú monitorovať a upravovať, ak je to potrebné, pred začatím alebo počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.2). U zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná štúdia, ktorá skúmala vplyv jednorazových dávok vorikonazolu až po štvornásobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U žiadneho zo skúšaných jedincov nebol zistený interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms (pozri časť 5.1).

Reakcie súvisiace s podaním infúzie

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

Hepatotoxicita

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

Monitorovanie hepatálnej funkcie

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

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

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie

• Fototoxicita

Okrem toho liečba liekom Voriconazole Accordpharma sa spája s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfyria. Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby liekom Voriconazole Accordpharma vyhýbali expozícii priamemu slnečnému svetlu a používali prostriedky ako ochranný odev a krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF, sun protection factor).

• Skvamocelulárny karcinóm kože (SCC)

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

• Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri používaní vorikonazolu sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu

(TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Ak sa u pacienta objaví vyrážka, je potrebné ho dôkladne sledovať a v prípade progresie lézií sa má liečba liekom Voriconazole Accordpharma ukončiť.

Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

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

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

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

Dlhodobá liečba

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

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

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

Zrakové nežiaduce reakcie

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

Renálne nežiaduce reakcie

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

Monitorovanie renálnej funkcie

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

Monitorovanie funkcie pankreasu

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené (pozri časti 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikovaný pediatrickým pacientom vo veku 2 rokov alebo starším. Vyšší výskyt zvýšených hladín pečenečných enzýmov sa pozoroval v pediatrickej populácii (pozri časť 4.8). Funkcia pečene sa má monitorovať ako u detí, tak aj u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s malabsorpciou a veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek môže byť biologická dostupnosť po perorálnom podaní obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane SCC)

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

Profylaxia

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

Fenytóin (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 efavirenzu sa má znížiť na 300 mg každých 24 hodín (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

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

Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4)

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

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

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

Metadón (substrát CYP3A4)

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

Krátkodobo pôsobiace opiáty (substrát CYP3A4)

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

Dlhodobo pôsobiace opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

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

Obsah sodíka

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

Cyklodextríny

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vorikonazol je metabolizovaný izoenzýmami cytochrómu P450, CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 a inhibuje ich aktivitu. 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, najmä pre látky metabolizované CYP3A4, pretože vorikonazol je silný inhibitor CYP3A4, hoci zvýšenie AUC je závislé od substrátu (pozri tabuľku nižšie).

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

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

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi vorikonazolom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (jedenkrát denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a neurčené ako „ND“). Smer šípky pre každý farmakokinetický parameter je založený na 90 % intervale spoľahlivosti pomeru geometrických priemerov, ktorý je v rozmedzí ($\leftrightarrow$), nižšie ($\downarrow$) alebo vyššie ($\uparrow$) ako interval 80 - 125 %. Hviezdička (*) naznačuje obojsmernú interakciu. Skratky AUC_{τ} , AUC_t a $AUC_{0-\infty}$ predstavujú plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna, v uvedenom poradí.

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 [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Astemizol, cisaprid, pimoqid, chinidín, terfenadín a ivabradín [<i>substráty CYP3A4</i>]	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 (napr. fenobarbital, mefobarbital) [<i>silné induktory CYP450</i>]	Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Efavirenz (nenukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy) [<i>induktor CYP450; CYP3A4 inhibitor a substrát</i>] Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	Efavirenz $C_{\max}$ $\uparrow$ 38 % Efavirenz AUC_{τ} $\uparrow$ 44 % Vorikonazol $C_{\max}$ $\downarrow$ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 77 % V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD, Efavirenz $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ Efavirenz AUC_{τ} $\uparrow$ 17 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol $C_{\max}$ $\uparrow$ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} $\downarrow$ 7 %	Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenz 400 mg QD alebo vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.3). Vorikonazol sa môže súbežne podávať s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu sa zvýši na 400 mg BID a dávka efavirenz zníži na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, začiatková dávka efavirenz sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4)
Námel'ové alkaloidy (napr. ergotamín a dihydroergotamín) [<i>substráty CYP3A4</i>]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námel'ových	Kontraindikované (pozri

	alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	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 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 nižšou 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) Nízka dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C _{max} a AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 82 % Ritonavir C _{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC _τ ↓ 13 % Vorikonazol C _{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 39 %	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a vyššie BID) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežnému podávaniu vorikonazolu a nízkej dávky ritonaviru (100 mg BID) sa treba vyhnúť, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neodôvodní 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-∞} ↓ 59 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Tolvaptán [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

	významne zvyšuje plazmatické koncentrácie tolvaptánu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	
Venetoklax [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu, hoci táto interakcia sa 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 dôsledné 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 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 vyhnúť, pokiaľ prínos neprevýši 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 nižšou ako 40 kg) (pozri časť 4.2).
Letemovir [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 gladegibu a zvyšuje riziko predĺženia QTc, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG (pozri časť 4.4).

Inhibítory tyrozínkinázy (napr. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa redukcia dávky inhibítora tyrozínkinázy (pozri časť 4.4).
Antikoagulanciá Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) [substrát CYP2C9] Iné perorálne kumaríny (napr. fenprokumón, 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.	Odporúča sa starostlivé sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulancií sa má podľa toho upraviť.
Ivakaftor [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru s rizikom zvýšených nežiaducich účinkov, hoci táto interakcia sa 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 (napr. triazolam, alprazolam)	V nezávislej publikovanej štúdii, AUC _{0-∞} midazolamu ↑ 3,7-násobne. V nezávislej publikovanej štúdii, C _{max} midazolamu ↑ 3,8-násobne AUC _{0-∞} midazolamu ↑ 10,3-násobne. Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinok, hoci táto interakcia sa 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-∞} ↑ 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>
Dlhodobo 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 dlhodobo 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 (NSAID) [substráty CYP2C9] Ibuprofén (400 mg	S-Ibuprofén $C_{\max}$ ↑ 20 %	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity

jednorazová dávka) Diklofenak (50 mg jednorazová dávka)	S-Ibuprofén AUC _{0-∞} ↑ 100 % Diklofenak C _{max} ↑ 114 % Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78 %	spojenej s NSAID. Môže byť potrebné zníženie dávky NSAID.
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 [substrát CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, so súbežným naloxónom) 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 neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, je potrebné zvážiť zníženie dávky statínov.
Sulfonylmočoviny (napr. tolbutamid, glipizid, glyburid) [substrát 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 (napr. vinkristín a vinblastín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie vinka alkaloidov a vedie k neurotoxícite, hoci táto interakcia sa klinicky neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky vinka alkaloidov.
Iné inhibitory HIV proteázy (napr. sakvinavir, amprenavir a nelfinavir)*	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať	Starostlivé sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo

<i>[substráty a inhibítory CYP3A4]</i>	metabolizmus inhibítorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Iné nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (napr. delavirdín, nevirapín)* <i>[substráty CYP3A4, inhibítory alebo induktory CYP450]</i>	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Vplyv efavirenu na vorikonazol naznačuje, že metabolizmus vorikonazolu môže byť indukovaný NNRTI.	Starostlivé sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Tretinoín <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko vzniku nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalciémia), hoci táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa úprava dávkovania tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení.
Cimetidín (400 mg BID) <i>[nešpecifický inhibítory CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_t ↑ 23 %	Žiadna úprava dávky
Digoxín (0,25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC_t ↔	Žiadna úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibítory a substrát CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_t ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_t ↔	Žiadna úprava dávky
Makrolidové antibiotiká Erytromycín (1 g BID) <i>[inhibítory CYP3A4]</i> Azitromycín (500 mg QD)	Vorikonazol C_{max} a AUC_t ↔ Vorikonazol C_{max} a AUC_t ↔ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	Žiadna úprava dávky
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) <i>[substrát UDP-glukuronyl transferázy]</i>	Mykofenolová kyselina C_{max} ↔ Mykofenolová kyselina AUC_t ↔	Žiadna úprava dávky
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) <i>[substrát CYP3A4]</i>	Prednizolón C_{max} ↑ 11 % Prednizolón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Žiadna úprava dávky Pacientov dlhodobo liečených vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov) je potrebné dôsledne sledovať kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek

		počas liečby a aj po vysadení vorikonazolu (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

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

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

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

Ženy v plodnom veku

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

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

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

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

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov dostávajúcich vorikonazol:

Trieda orgánových systémov	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 $< 1/1\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		sínusitída	pseudomembranózna kolitída		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)					skvamocelulárny karcinóm kože* (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)
Poruchy krvi a lymfatického systému		agranulocytóza ¹ , pancytopénia, trombocytopenia ² , leukopénia, anémia	zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	anafylaktoidná reakcia	
Poruchy endokrinného systému			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	periférny edém	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia			
Psychické poruchy		depresia, halucinácie,			

		úzkosť, insomnia, agitovanosť, stav zmätenosti			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	konvulzia, synkopa, tremor, hypertónia ³ , parestézia, somnolencia, závrat	edém mozgu, encefalopatia ⁴ , extrapyramidál- na porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypestézia, dysgeúzia,	hepatálna encefalopatia, Guillainov- Barrého syndróm, nystagmus	
Poruchy oka	poruchy zraku ⁶	krvácanie do sietnice	porucha zrkového nervu ⁷ , papiloedém, okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrkového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypakúzia, vertigo, tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		supraventri- kulárna arytmia, tachykardia, bradykardia	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, supraventriku- lárna tachykardia, predĺžený QT interval, ventrikulárna tachykardia	<i>torsades de pointes</i> , kompletná atrioventriku- lárna blokáda, blokáda Tawarovho ramienka, nodálny rytmus	
Poruchy ciev		hypotenzia, flebitída	tromboflebitída, lymfangitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	respiračná tieseň ⁹	akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém			
Poruchy gastrointesti- nálného traktu	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	cheilitída, dyspepsia, obstipácia, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, glositída		
Poruchy pečene a žľových ciest	nezvyčajné výsledky funkčných testov pečene	ikterus, cholestatický ikterus, hepatitída ¹⁰	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza		

Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	exfoliatívna dermatitída, alopecia, makulopapulárna vyrážka, pruritus, erytém	Stevensov-Johnsonov syndróm ⁸ , fototoxická purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém	toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, multiformný erytém, psoriáza, kožné liekové erupcie	kožný <i>lupus erythematosus</i> *, pehy*, lentigo*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	artritída		periostitída*
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne zlyhanie obličiek, hematúria	nekróza renálnych tubulov, proteinúria, nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	bolesť na hrudníku, edém tváre ¹¹ , asténia, zimnica	reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

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

¹Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

²Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³Zahŕňa stuhnutosť šije a tetániu.

⁴Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶Pozri "Poruchy zraku" v časti 4.8.

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

⁸Pozri časť 4.4.

⁹Zahŕňa dyspnoe a dýchavičnosť po námahe.

¹⁰Zahŕňa liekmi vyvolané poškodenie pečene, toxickú hepatitídu, hepatocelárne poškodenie a hepatotoxicitu.

¹¹Zahŕňa periorbitálny edém, opuch pier a úst.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy zraku

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

Mechanizmus účinku nie je známy, hoci miestom účinku je najpravdepodobnejšie retina. V jednej 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 prolongovaných zrakových nežiaducich udalostiach (pozri časť 4.4).

Kožné reakcie

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

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

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

Hepatálne funkčné testy

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

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

Reakcie súvisiace s podaním infúzie

U zdravých jedincov sa počas infúzie intravenózne formy vorikonazolu objavili anafylaktoidné reakcie vrátane sčervenenia kože, horúčky, potenia, tachykardie, zvierania na hrudníku, dyspnoe,

mdloby, nauzey, pruritu a vyrážky. Symptómy sa objavili ihneď po začatí podávania infúzie (pozri časť 4.4).

Prophylaxia

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Antidotum vorikonazolu nie je známe.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

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

Hraničné hodnoty

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

Druhy najčastejšie zapríčiňujúce infekcie u ľudí zahŕňajú *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*, z ktorých všetky zvyčajne vykazujú pre vorikonazol minimálne inhibičné koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) nižšie ako 1 mg/l.

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

Hraničné hodnoty podľa EUCAST

Druhy <i>Candida</i> a <i>Aspergillus</i>	Hraničné hodnoty MIC (mg/l)	
	≤ 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 pre nešpecifikované druhy <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 pre nešpecifikované druhy ⁶	ND	ND

¹ Kmene s hodnotami MIC vyššími ako hraničné hodnoty s označením „citlivé (C)“ sú zriedkavé alebo ešte nehlásené. Identifikácia a testy na antifungálnu citlivosť každého takéhoto izolátu sa musia opakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát sa má poslať do referenčného laboratória. Kým neexistujú dôkazy týkajúce sa klinickej odpovede pre potvrdené izoláty s MIC nad aktuálnou hranicou rezistencie, mali by byť hlásené ako rezistentné. Klinická odpoveď 76 % sa dosiahla pri infekciách spôsobených druhmi uvedenými nižšie, keď MIC boli nižšie alebo rovnaké ako epidemiologické hraničné hodnoty. Preto sa populácie divokého typu *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* považujú za citlivé.

² Epidemiologické hraničné hodnoty (ECOFF) pre tieto druhy sú vo všeobecnosti vyššie ako pre *C. albicans*.

³ Hraničné hodnoty pre nešpecifikované druhy boli stanovené hlavne na základe farmakokinetických/farmakodynamických údajov a sú nezávislé od distribúcie MIC špecifických druhov *Candida*. Sú určené len pre organizmy, ktoré nemajú špecifické hraničné hodnoty.

⁴ Oblasť technickej neistoty (ATU) je 2. Hláste ako R s týmto komentárom: „V niektorých klinických situáciách (neinvazívne formy infekcií) možno použiť vorikonazol za predpokladu, že je zabezpečená dostatočná expozícia“.

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

⁶ Hraničné hodnoty pre nešpecifikované druhy neboli stanovené.

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 štúdii s 277 imunokompromitovanými pacientami liečenými 12 týždňov sa

porovnávala účinnosť a zlepšenie prežívania s vorikonazolom oproti konvenčnej liečbe amfotericínom B na primárnu liečbu akútnej invazívnej aspergilózy.

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

Dostatočná globálna odpoveď (kompletný alebo parciálny ústup všetkých symptómov, prejavov, rádiografických/bronchoskopických abnormalít prítomných na začiatku) sa pozorovala u 53 % pacientov liečených vorikonazolom v porovnaní s 31 % pacientov liečených porovnávaným liekom. 84-dňový stupeň prežívania pri vorikonazole bol signifikantne vyšší oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantné zlepšenie bolo dokázané v prospech vorikonazolu aj pre časový interval po smrť a časový interval po 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 choroby z reakcie štepu proti hostiteľovi (GVH, graft versus host) a predovšetkým infekcií mozgu (za normálnych okolností s takmer 100 % mortalitou).

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

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

Účinnosť vorikonazolu v porovnaní s dávkovacou schémou amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu v primárnej liečbe kandidémie bola preukázaná v otvorenej, 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. Medián trvania liečby bol 15 dní v oboch liečebných skupinách. V primárnej analýze bola úspešná odpoveď na základe posúdenia Komisiou na kontrolu údajov (DRC = Data Review Committee), zaslepenou voči liečbe použitej v štúdii, definovaná ako vyliečenie/zlepšenie všetkých klinických prejavov a príznakov infekcie s eradikáciou *Candidy* z krvi a infikovaných miest v hlbokých tkanivách 12 týždňov po ukončení liečby (EOT = end of therapy). Pacienti, ktorí nemali posúdenie počas 12 týždňov po EOT, sa považovali za neúspech liečby. Táto analýza preukázala úspešnú odpoveď u 41 % pacientov v oboch liečebných skupinách.

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

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

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 %)

Závažné refraktérne infekcie spôsobené hubami *Candida*

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

Infekcie spôsobené hubami *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledovným vzácnym mykotickým patogénom:

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

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

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

Primárna profylaxia invazívnych mykotických infekcií – účinnosť u príjemcov HSCT (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 štúdií 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 itraconazol. Medián 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	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %; 1,6 %)	0,5390

pravdepodobnou IFI do 180. dňa				
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 pomeroch a 95 % interval spoľahlivosti (IS)
Priemerné IFI – 180. deň	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %; 2,4 %) **
Úspešnosť v 180. dni*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %; 27,7 %)***

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

Myeloablatívne prípravné režimy

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

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

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

Vorikonazol ako sekundárna profylaxia sa skúmal v otvorenej, nekomparatívnej, multicentrickej štúdii 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 apertgílozou, 5 pacientov s kandidózou a 4 pacientov s inou IFI. Medián trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 95,5 dní.

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

Dĺžka liečby

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

Pediatrická populácia

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

Klinické štúdie zamerané na skúmanie QTc intervalu

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné farmakokinetické charakteristiky

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

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

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

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

Absorpcia

Vorikonazol sa absorbuje rýchlo a takmer úplne po perorálnom podaní, pričom maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dosiahne 1 – 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť

vorikonazolu pri perorálnom podaní sa odhaduje na 96 %. Pri opakovaných dávkach vorikonazolu spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku dochádza k redukcii $C_{\max}$ o 34 % a AUC_{τ} o 24 %. Absorpciu vorikonazolu neovplyvňujú zmeny pH v žalúdku.

Distribúcia

Distribučný objem vorikonazolu v rovnovážnom stave sa odhaduje na 4,6 l/kg, čo svedčí o extenzívnej distribúcii do tkanív. Väzba na plazmatické proteíny sa odhaduje na 58 %. Vzorok 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_{τ}) vorikonazolu v porovnaní s homozygotnými extenzívnymi metabolizérmi. Jedinci, ktorí sú heterozygotní extenzívni metabolizéri majú zase v priemere 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako homozygotní extenzívni metabolizéri. Hlavný metabolit vorikonazolu je N-oxid, ktorý je zodpovedný za 72 % cirkulujúcich rádioaktívne označených metabolitov v plazme. Tento metabolit má minimálnu antimykotickú aktivitu a neprispieva k celkovej účinnosti vorikonazolu.

Eliminácia

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

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

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

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

Pohlavie

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

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

Starší pacienti

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu zdravým starším mužom (vo veku ≥ 65 rokov) boli $C_{\max}$ o 61 % a AUC_{τ} o 86 % vyššie než u zdravých mladých mužov (vo veku 18 – 45

rokov). Medzi zdravými staršími ženami (v veku ≥ 65 rokov) a zdravými mladými ženami (vo veku 18 – 45 rokov) sa nezistili žiadne významné rozdiely v C_{max} a AUC $_{\tau}$.

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

Pediatrická populácia

Odporúčané dávky u detí a dospievajúcich pacientov sú založené na združenej analýze farmakokinetických údajov získaných od 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 intravenózne dvakrát denne 1. deň, po ktorých nasleduje intravenózna dávka 4 mg/kg dvakrát denne a perorálne tablety 300 mg dvakrát denne boli hodnotené v jednej farmakokinetickej 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 $_{\tau}$) u detí po podaní nasycovacej dávky 9 mg/kg intravenózne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po intravenóznej nasycovacej dávke 6 mg/kg. Predpokladané celkové expozície u detí po intravenózných udržiavacích dávkach 4 a 8 mg/kg dvakrát denne boli porovnateľné s expozíciami u dospelých po intravenóznej dávke 3 a 4 mg/kg dvakrát denne, v uvedenom poradí. Predpokladaná celková expozícia u detí po perorálnej udržiavacej dávke 9 mg/kg (maximálne 350 mg) dvakrát denne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po perorálnej dávke 200 mg dvakrát denne. Intravenózna dávka 8 mg/kg poskytne približne 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako perorálna dávka 9 mg/kg.

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

Expozície vorikonazolu u väčšiny 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 dospievajúcich/dospelých. Na základe farmakokinetických analýz populácie majú dospievajúci vo veku 12 až 14 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg dostávať detské dávky (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

V štúdii jednorazovej perorálnej dávky (200 mg) podanej osobám s normálnou funkciou obličiek a miernou (klírens kreatinínu 41 - 60 ml/min) až závažnou (klírens kreatinínu < 20 ml/min) poruchou funkcie obličiek nebola farmakokinetika vorikonazolu ovplyvnená poruchou funkcie obličiek. Väzba vorikonazolu na plazmatické bielkoviny bola u jedincov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek podobná. Pozri odporúčania na dávkovanie a sledovanie uvedené v častiach 4.2 a 4.4.

Porucha funkcie pečene

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylbetadex
arginíniumchlorid
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

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

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

Totálna parenterálna výživa:

Totálna parenterálna výživa (TPN) sa *nemusí* prerušiť, keď je predpísaná s liekom Voriconazole Accordpharma, ale má sa podávať samostatnou infúznou súpravou. Ak sa táto infúzia podáva cez katéter s viacerými lúmenmi, TPN je potrebné podávať cez iný vstup, ako sa používa pre liek

Voriconazole Accordpharma. Voriconazole Accordpharma sa nesmie riediť 4,2 % (42 mg/ml) infúziou hydrogénuhličitanu sodného. Kompatibilita s inými koncentráciami nie je známa.

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 24 mesiacov.

Po rekonštitúcii

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

Po následnom zriedení

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

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

Požadované objemy koncentráту Voriconazole Accordpharma 10 mg/ml

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

Rekonštituovaný roztok sa môže riediť s :

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

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

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

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

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. číslo: 26/0253/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23.05.2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024