

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole hameln 200 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Po rekonštitúcii (celkový objem 20 ml) každý ml obsahuje 10 mg vorikonazolu. Rekonštituovaný liek vyžaduje pred podaním ďalšie riedenie.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 88,74 mg sodíka a 2 400 mg hydroxypropylbetadexu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok bez viditeľných známkov kontaminácie.

Po rekonštitúcii s vodou na injekcie alebo s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je rozsah pH medzi 5,0 – 7,0 s osmolalitou 530 mOsmol/kg $\pm$ 10 %.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Liečba invazívnej aspergilózy.

Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.

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

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

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

Profylaxia invazívnych mykotických infekcií u vysokorizikových 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 hameln sa odporúča podávať rýchlosťou maximálne 3 mg/kg/h počas 1 až 3 hodín.

Liečba

Dospelí

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

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

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

Dĺžka trvania liečby

Dĺžka trvania liečby má byť čo najkratšia, v závislosti od klinickej a mykologickej odpovede pacienta. Pri dlhodobej expozícii vorikonazolu viac ako 180 dní (6 mesiacov) sa vyžaduje dôkladné 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 pri tomto zvýšení dávky, znížte 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 dospievajúci s nízkou telesnou hmotnosťou (vo veku 12 až 14 rokov a < 50 kg)

Keďže mladí dospievajúci môžu skôr metabolizovať vorikonazol, podobne ako deti, než ako dospelí, vorikonazol sa musí u nich dávkovať ako u detí.

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

	Intravenózne	Perorálne
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 populačnej farmakokinetickej analýzy 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 dospievajúci (vo veku od 12 do 14 rokov a ≥ 50 kg; od 15 do 17 rokov bez ohľadu na telesnú hmotnosť)

Vorikonazol sa má dávkovať ako u dospelých.

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

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

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

Profylaxia u dospelých a detí

S profylaxiou sa má začať v deň transplantácie a môže sa podávať až do 100 dní. Profylaxia má byť čo najkratšia v závislosti od rizika vzniku invazívnej mykotickej infekcie (IFI; invasive fungal infection) definovanej neutropéniou alebo imunosupresiou. Len v prípade pretrvávajúcej imunosupresie alebo choroby spôsobenej reakciou štepu proti príjemcovi (GvHD; graft versus host disease) sa s profylaxiou môže pokračovať až do 180 dní po transplantácii (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

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

Dĺžka trvania profylaxie

Bezpečnosť a účinnosť užívania vorikonazolu viac ako 180 dní sa v klinických skúšaníach dostatočne neskúmali.

Užívanie vorikonazolu v profylaxii viac ako 180 dní (6 mesiacov) vyžaduje dôkladné 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).

Nasledujúce pokyny platia pre liečbu, ako aj pre profylaxiu

Úprava dávkovania

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

Úpravy dávkovania v prípade súbežného podávania

Rifabutín alebo fenytoín 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, iniciálna 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).

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

Porucha funkcie pečene

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

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

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

Liečba vorikonazolom sa spája so zvýšenými hodnotami testov funkcie pečene a klinickými znakmi poškodenia pečene, ako je žltáčka, 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 dôkladne sledovať pre liekovú toxicitu (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť vorikonazolu u detí vo veku do 2 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, nie je však možné 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 Voriconazole hameln musí rekonstituovať a nariediť (pozri časť 6.6). Nie je určený na podanie vo forme bolusovej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý na CYP3A4 a u ktorých sú zvýšené plazmatické koncentrácie spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi reakciami (pozri časť 4.5):

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

Opatrnosť treba zvýšiť pri predpisovaní vorikonazolu 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 napr. kardiotoxická chemoterapia v anamnéze, kardiomyopatia, hypokaliémia a súbežne boli liečení liekmi, ktoré k týmto stavom mohli prispieť, sa vyskytli zriedkavé prípady poruchy rytmu charakteru *torsades de pointes*.

Vorikonazol sa musí podávať opatrne pacientom s ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko arytmií, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu,
- kardiomyopatia, zvlášť v prítomnosti srdcového zlyhávania,
- sínusová bradykardia,
- prítomné symptomatické arytmie,
- súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Poruchy elektrolytov, ako napr. hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalcémia sa majú monitorovať a upravovať, ak je to potrebné, pred začatím alebo počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.2). U zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná štúdia, ktorá skúmala vplyv jednotlivých dávok vorikonazolu až

po 4-násobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U žiadneho zo skúšaných subjektov nebol zistený interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms (pozri časť 5.1).

Infúziou podmienené reakcie

Infúziou podmienené reakcie, zahŕňajúce prevažne začervenanie kože a nauzeu, sa pozorovali počas intravenózneho aplikácie vorikonazolu. Podľa závažnosti symptómov treba zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Hepatotoxicita

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

Sledovanie funkcie pečene

U pacientov liečených vorikonazolom treba dôkladne monitorovať výskyt hepatotoxicity. Klinický manažment má zahŕňať laboratórne vyhodnocovanie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby vorikonazolom a minimálne raz týždenne počas prvého mesiaca liečby. Dĺžka liečby má byť čo najkratšia: ak však na základe posúdenia pomeru prínosu a rizika pokračuje (pozri časť 4.2), frekvenciu monitorovania možno znížiť na raz mesačne, ak nedošlo k zmenám vo funkčných testoch pečene.

Ak sa výrazne zvýšia hodnoty funkčných testov pečene, liečba vorikonazolom sa má prerušiť, pokiaľ lekárske posúdenie pomeru prínosu a rizika neodôvodní pokračovanie liečby.

Sledovanie funkcie pečene sa musí vykonávať u detí aj u dospelých.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- *Fototoxicita*

Používanie vorikonazolu je spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfýria. Existuje potenciálne zvýšené riziko kožných reakcií/toxicity pri súbežnom používaní s látkami vyvolávajúcimi fotosenzitivitu (napr. metotrexát atď.). Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby vorikonazolom vyhýbali expozícii priamemu slnečnému svetlu a používali prostriedky ako ochranný odev a krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF; sun protection factor).

- *Skvamocelulárny karcinóm kože (SCC; squamous cell carcinoma of the skin)*

U niektorých pacientov s hlásenými fototoxickými reakciami, bol počas liečby hlásený skvamocelulárny karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby). Ak sa objaví fototoxická reakcia, má sa uskutočniť konzultácia s viacerými odborníkmi, má sa zvážiť ukončenie liečby vorikonazolom a použitie alternatívnych antitykotík a pacienta treba poslať k dermatológovi. Ak sa v užívaní vorikonazolu pokračuje, musí sa systematicky a pravidelne vykonávať dermatologické vyhodnocovanie, aby sa umožnila včasná detekcia a manažment premalígnych lézií. Ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamocelulárny karcinóm kože, vorikonazol sa musí vysadiť (pozri nižšie časť pod Dlhodobá liečba)

- *Závažné kožné nežiaduce reakcie*

Pri použití vorikonazolu boli hlásené 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 ohrožujúce alebo smrteľné. V prípade výskytu vyrážky musí byť pacient dôsledne sledovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba vorikonazolom ukončiť.

Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

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

Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas aj po ukončení liečby vorikonazolom dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť, ak sa u nich objavia príznaky a prejavy Cushingovho syndrómu alebo insuficiencie nadobličiek.

Dlhodobá liečba

Pri dlhodobej expozícii (liečba alebo profylaxia) viac ako 180 dní (6 mesiacov) sa vyžaduje dôkladné zhodnotenie pomeru prínosu a rizika a lekári musia preto zvážiť potrebu obmedziť expozíciu vorikonazolu (pozri časti 4.2 a 5.1).

V súvislosti s dlhodobou liečbou vorikonazolom bol hlásený skvamocelulárny karcinóm kože (SCC) (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) (pozri časť 4.8).

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

Nežiaduce reakcie na zrak

Boli hlásené dlhodobé nežiaduce reakcie týkajúce sa videnia, vrátane rozmazaného videnia, optickej neuritídy a papiloidému (pozri časť 4.8).

Nežiaduce reakcie na obličky

U ťažko chorých pacientov sa počas liečby vorikonazolom pozorovalo akútne zlyhanie obličiek. Pacienti liečení vorikonazolom sú pravdepodobne súbežne liečení nefrotoxickými liekmi a zároveň trpia ochoreniami potenciálne vedúcimi ku zníženiu funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

Sledovanie funkcie obličiek

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

Sledovanie funkcie pankreasu

Pacienti, najmä deti, s rizikovými faktormi vzniku akútnej pankreatitídy (napr. nedávna chemoterapia, transplantácia krvotvorných kmeňových buniek [HSCT]), majú byť počas liečby vorikonazolom dôkladne sledovaní. V takomto klinickom prípade je vhodné zvážiť sledovanie hladín sérovej amylázy alebo lipázy.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikovaný u pediatrických pacientov vo veku 2 roky alebo starších. V pediatrickej populácii sa pozorovala vyššia frekvencia zvýšenia hladín pečenej enzýmov (pozri časť 4.8). Funkcia pečene sa musí sledovať 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 v pediatrickej populácii. Keďže sa hlásil vývoj smerom k SCC, v tejto populácii pacientov sa vyžadujú prísne opatrenia na fotoprotekciu. U detí, u ktorých sa objavia poškodenia spôsobené vplyvom slnečného žiarenia, ako sú napr. lentigá alebo pehy, sa odporúča vyhýbanie sa slnku a dermatologické sledovanie, dokonca aj po vysadení liečby.

Profylaxia

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

Fenytóin (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

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

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

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

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).

Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4)

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

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

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

Metadón (substrát CYP3A4)

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

Krátkodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

Zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo účinkujúcich opiátov, ktoré majú podobnú štruktúru ako alfentanil a metabolizujú sa pomocou CYP3A4 (napr. sufentanil), sa má zvážiť pri ich súbežnom podávaní s vorikonazolom (pozri časť 4.5). Keďže pri súbežnom podávaní alfentanilu s

vorikonazolom je počas alfentanilu 4-násobne predĺžený a v nezávislej publikovanej štúdii viedlo súbežné použitie vorikonazolu s fentanylom k zvýšeniu priemernej hodnoty $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, môže byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (vrátane dlhšieho obdobia sledovania respiračných funkcií).

Dlhodobó účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP 2C19 a CYP3A4)

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

Sodík

Tento liek obsahuje 88,74 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 4,44 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 26,62 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka a považuje sa za vysokú dávku sodíka pre dospelého človeka.

Hydroxypropylbetadex

Tento liek obsahuje 2 400 mg cyklodextrínov v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 120 mg/ml v 20 ml rekonstituovaného roztoku (pozri časti 2 a 6.1).

Cyklodextríny (CD) sú pomocné látky, ktoré môžu ovplyvniť vlastnosti (ako napríklad toxicitu alebo prienik kožou) liečiva alebo iných liekov. Počas vývoja a hodnotenia bezpečnosti lieku boli zvažované aj bezpečnostné aspekty CD.

U detí mladších ako 2 roky môže nižšia glomerulárna funkcia chrániť pred renálnou toxicitou, ale môže viesť k vyšším koncentráciám cyklodextrínov v krvi.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou renálnou dysfunkciou sa môže vyskytnúť akumulácia 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, hlavne pri látkach metabolizovaných CYP3A4, keďže vorikonazol je silným inhibítorom CYP3A4, aj keď nárast AUC je závislý od substrátu (pozri tabuľku nižšie).

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

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

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi vorikonazolom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (jedenkrát denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a neurčené ako „ND“) zoradené podľa terapeutickej skupiny. Smer šípky pre každý farmakokinetický parameter je založený na 90 %

intervale spoľahlivosti pomeru geometrických priemerov, ktorý je v rozmedzí ($\leftrightarrow$), nižšie ($\downarrow$) alebo vyššie ($\uparrow$) ako interval 80 – 125 %. Hviezdička (*) naznačuje obojsmernú interakciu. AUC_{τ} , AUC_t a $AUC_{0-\infty}$ predstavuje plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna.

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

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
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 má vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť na 5 mg/kg intravenózne BID alebo z 200 mg na 350 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2). Pri súbežnom podávaní s vorikonazolom sa odporúča dôkladné sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií rifabutínu (napr. uveitída).
Rifampicín (600 mg QD) [silný induktor CYP450]	Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Lieky proti rakovine		
Glasdegib [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie glasdegibu a zvyšuje riziko predĺženia QTc, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG (pozri časť 4.4).
Tretinoín [substrát CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalcémia), hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa úprava dávkovania tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení.
Inhibítory tyrozínkinázy (zahŕňajú okrem iného: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa redukcia dávky inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Venetoklax [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu je 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 informáciách o lieku. Odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity.

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Alkaloidy z <i>Vinca rosea</i> (zahŕňajú okrem iného: vinkristín a vinblastín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie alkaloidov z <i>Vinca rosea</i> a vedie k neurotoxicite, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alkaloidov z <i>Vinca rosea</i> .
Antikoagulanciá		
Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) [substrát CYP2C9]	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné.	Odporúča sa dôkladné sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulancií sa má podľa toho upraviť.
Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenprokumon, acenokumarol) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času, hoci sa táto interakcia neskúmala.	
Antikonvulzíva		
Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty (zahŕňajú okrem iného: fenobarbital, mefobarbital) [silné induktory CYP450]	Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
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 má vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Odporúča sa dôkladné sledovanie plazmatických hladín fenytoínu. Fenytoín sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 5 mg/kg IV BID alebo z 200 mg na 400 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2).
Antidiabetiká		
Deriváty sulfonfylmočoviny (zahŕňajú okrem iného: tolbutamid, glipizid, glyburid) [substráty CYP2C9]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie derivátov sulfonfylmočoviny a spôsobuje hypoglykémiu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky derivátov sulfonfylmočoviny.

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antimykotiká		
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.
Antihistaminiká		
Astemizol [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie astemizolu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Terfenadín [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie terfenadínu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Antivirotiká na liečbu HIV		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]		
Vysoká dávka (400 mg BID)	Ritonavir C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 %	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a viac BID) je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Nízka dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %	Súbežnému podávaniu vorikonazolu a nízkej dávky ritonaviru (100 mg BID) sa má vyhnúť, pokiaľ nie je použitie vorikonazolu odôvodnené vyhodnotením pomeru prínosu a rizika pre pacienta.
Iné inhibitory HIV proteázy (zahŕňajú okrem iného: sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* [substráty a inhibitory CYP3A4]	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibitorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity lieku a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Efavirenz (nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy, (NNRTI)) [induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 % V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %	Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenzu 400 mg QD alebo vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.3). Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenzu znížená na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenzu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).
Iné nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* [substráty, inhibítory CYP3A4 alebo induktory CYP450]	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný prostredníctvom NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Zo zistenia vplyvu efavirenzu na vorikonazol vyplýva, že NNRTI môže indukovať metabolizmus vorikonazolu.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity lieku a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Antipsychotiká		
Lurazidón [substrát CYP3A4]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Pimozid [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antivirotiká		
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 39 % Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonazol C_{12} ↓ 51 %	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovírom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu.
Benzodiazepíny		
[substráty CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v., jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného: triazolam, alprazolam)	V nezávislej publikovanej štúdii, $AUC_{0-\infty}$ midazolamu ↑ 3,7-násobne V nezávislej publikovanej štúdii, $C_{\max}$ midazolamu ↑ 3,8-násobne $AUC_{0-\infty}$ midazolamu ↑ 10,3-násobne Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinok, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.
Kardiovaskulárne látky		
Ivabradín [substráty CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie ivabradínu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Látky zosilňujúce regulátor transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze		
Ivakaftor [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru a tak aj riziko zvýšených nežiaducich reakcií, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa zníženie dávky ivakaftoru.
Námeľové alkaloidy		
Námeľové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námeľových alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Prokinetiká		
Cisaprid [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie cisapridu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Rastlinné lieky		
Ľubovník bodkovaný [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Voriconazol AUC _{0-∞} ↓ 59 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Imunosupresíva		
[substráty CYP3A4] 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>
Everolimus [aj substrát P-gp]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, keďže sa predpokladá, že vorikonazol významne zvyšuje koncentrácie everolimu (pozri časť 4.4).
Sirolimus (2 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Sirolimus C _{max} ↑ 6,6-násobne Sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 11-násobne	Súbežné podávanie vorikonazolu a sirolimu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Takrolimus (0,1 mg/kg jednorazová dávka)	Takrolimus C _{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC _t ↑ 221 %	Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených takrolimom sa odporúča, aby sa dávka takrolimu znížila na tretinu pôvodnej dávky a hladina takrolimu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny takrolimu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny takrolimu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Mykofenolová kyselina C _{max} ↔ Mykofenolová kyselina AUC _t ↔	Žiadna úprava dávky
Hypolipidemiká/inhibítory HMG- CoA reductázy		
Statíny (napr. lovastatín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a mohol by viesť k rabdomyolýze, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, je potrebné zvážiť zníženie dávky statínov.
Nesteroidné selektívne antagonisty mineralokortikoidového receptora (MR)		
Finerenón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie finerenónu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)		
[substráty CYP2C9]		Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojenej s NSAID. Môže byť potrebné zníženie dávky NSAID.
Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka)	S-Ibuprofén C _{max} ↑ 20 % S-Ibuprofén AUC _{0-∞} ↑ 100 %	
Diklofenak (50 mg jednorazová dávka)	Diklofenak C _{max} ↑ 114 % Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78 %	
Opioidy		
Dlhodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4]	V nezávislej publikovanej štúdii, Oxykodón C _{max} ↑ 1,7-násobne Oxykodón AUC _{0-∞} ↑ 3,6-násobne	Je potrebné zvážiť zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobo pôsobiacich opiátov metabolizovaných CYP3A4 (napr. hydrokodón). Môže byť potrebné časté sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s opiátmi.
Oxykodón (10 mg jednorazová dávka)		
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.
Krátkodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4]	V nezávislej publikovanej štúdii, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6-násobne	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo pôsobiacich opiátov s podobnou štruktúrou ako alfentanil a metabolizovaných CYP3A4 (napr. sufentanil). Odporúča sa rozšírené a časté sledovanie respiračnej depresie a iných nežiaducich reakcií súvisiacich s opiátmi.
Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, súbežne podávaný s naloxónom)		
Fentanyl (5 µg/kg jednorazová dávka)		

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antagonisty periférnych opioidných receptorov		
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické naloxegolu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Perorálne kontraceptíva		
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.
Steroidy		
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [substrát CYP3A4]	Prednizolón C_{max} ↑ 11 % Prednizolón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Žiadna úprava dávky Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas liečby vorikonazolom aj po jej ukončení dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.4).
Antagonisty vazopresínu		
Tolvaptán [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie tolvaptánu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Adekvátne údaje o používaní vorikonazolu v gravidite nie sú k dispozícii.

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

Vorikonazol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jasne neprevyšuje nad rizikom pre plod.

Ženy vo fertilnom veku

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli poruchy zraku, 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 ťažkého stupňa. Nezistili sa žiadne významné rozdiely, keď sa bezpečnostné údaje analyzovali podľa veku, rasy alebo pohlavia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Vzhľadom na to, že väčšina klinických štúdií bola otvoreného typu, v nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie zo všetkých príčin a ich frekvencie výskytu získané od 1 873 dospelých pacientov zo združených terapeutických (1 603) a profylaktických (270) štúdií zoradené podľa triedy orgánových systémov.

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

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

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov užívajúcich vorikonazol:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/10$ 0 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		sinusitída	pseudomembranózna kolitída		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/10 0 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikova- ných novotvarov (cysty a polypy)		skvamocelulárny karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)*,**			
Poruchy krvi a lymfatické ho systému		agranulocytóza ¹ , pancytopenia, trombocytopenia ² , leukopenia, anémia	zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	
Poruchy imunitného systému			precitlivosť	anafylaktoidná reakcia	
Poruchy endokrinného systému			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metaboliz- mu 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 , extrapyramidálna porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypestézia, dysgeúzia	hepatálna encefalopatia, Guillainov- Barrého syndróm, nystagmus	
Poruchy oka	porucha zraku ⁶	krvácanie do sietnice	porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrakového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypoakúzia, vertigo, tinnitus		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/10 0 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		supraventrikulár na arytmia, tachykardia, bradykardia	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme , supraventrikulárna tachykardia	<i>torsades de pointes</i> , kompletná atrioventrikulárn a blokáda, blokáda 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 gastrointestinálne ho traktu	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	cheilitída, dyspepsia, obstipácia, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, glositída		
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	žltáčka, cholestatická žltáčka, hepatitída ¹⁰	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	exfoliatívna dermatitída, alopécia, makulopapulárna vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevensov- Johnsonov syndróm ⁸ , purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém	toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, multiformný erytém, psoriáza, kožné erupcie po užití lieku	kožný lupus erythematosus *, pehy*, lentigo*

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/10 0 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
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		
Laboratór ne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

*Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení na trh.

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

¹ Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

² Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³ Zahŕňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

⁴ Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵ Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶ Pozri odsek „Poruchy zraku“ v časti 4.8.

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

⁸ Pozri časť 4.4.

⁹ Zahŕňa dyspnoe a námahové dyspnoe.

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

¹¹ Zahŕňa periorbitálny edém, edém pery a edém úst.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy zraku

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

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

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

Kožné reakcie

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

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

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

Funkčné testy pečene

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

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

Infúziou podmienené reakcie

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

Profylaxia

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí užívali vorikonazol na profylaktické (183) a terapeutické účely (105) v klinických skúšaníach. Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala aj u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v rámci programov umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku (compassionate use). Celkovo bol bezpečnostný profil vorikonazolu v pediatrickej populácii podobný ako u dospelých. U pediatrických pacientov sa však ako nežiaduca udalosť v klinických skúšaníach častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečenných enzýmov v porovnaní s dospelými (zvýšenie transamináz u 14,2 % pediatrických pacientov v porovnaní s 5,3 % dospelých). Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že u pediatrickej populácie by mohol byť vyšší výskyt kožných reakcií (zvlášť erytému) v porovnaní s dospelými. U 22 pacientov mladších ako 2 roky, ktorí dostávali vorikonazol v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z

humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie (u ktorých súvislosť s vorikonazolom sa nedala vylúčiť): fotosenzitívna reakcia (1), arytmia (1), pankreatitída (1), zvýšený bilirubín v krvi (1), zvýšené pečeňové enzýmy (1), vyrážka (1) a papilodém (1). Po uvedení lieku na trh sa u pediatrických pacientov hlásila pankreatitída.

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 päťnásobnej odporúčanej dávky vorikonazolu. Hlásený bol jeden prípad fotofóbie trvajúcej 10 minút.

Antidotum vorikonazolu nie je známe.

Vorikonazol je hemodialyzovaný 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 deriváty, ATC kód: J02AC03

Mechanizmus účinku

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Farmakokineticko-farmakodynamické analýzy údajov z klinických skúšaní preukázali pozitívnu súvislosť medzi plazmatickými koncentraciami vorikonazolu a abnormálnymi výsledkami pečeňových testov, ako i poruchami zraku. Úpravy dávky sa v štúdiách profylaxie neskúmali.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

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

Hraničné hodnoty

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

Druhy najčastejšie zapríčiňujúce infekcie u ľudí zahŕňajú *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*, z ktorých všetky zvyčajne vykazujú pre vorikonazol minimálne inhibičné koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration) 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 (EUCAST; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

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

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* spp. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdii s 277 imunokompromitovanými pacientami liečenými 12 týždňov sa porovnával prínos (účinnosť a prežívanie) vorikonazolu oproti konvenčnej liečbe amfotericínom B na primárnu liečbu akútnej invazívnej aspergilózy.

Vorikonazol sa podával intravenózne so začiatočnou dávkou 6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín s následnou 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. Stredná dĺžka trvania intravenózneho liečby vorikonazolom bola 10 dní (v rozmedzí 2 – 85 dní). Po intravenózneho liečby vorikonazolom bola stredná dĺžka trvania perorálnej liečby vorikonazolom 76 dní (v rozmedzí 2 – 232 dní).

Dostatočná celková odpoveď (kompletný alebo parciálny ústup všetkých symptómov, znakov, rádiografických/bronchoskopických abnormalít detegovaných na začiatku sledovania) sa pozorovala u 53 % pacientov liečených vorikonazolom v porovnaní s 31 % pacientov liečených porovnávaným liekom. Miera 84-dňového prežívania pri vorikonazole bola signifikantne vyššia oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantný prínos bol dokázaný v prospech vorikonazolu aj pre hodnoty času do úmrtia a času do prerušenia liečby z dôvodu toxicity.

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

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

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

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

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

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

Časový bod	Vorikonazol (N=248)	Amfotericín B → flukonazol (N=122)
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)
2 týždne po EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 týždňov po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 týždňov po EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

Závažná refraktérna infekcia spôsobená hubami Candida

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

Infekcie spôsobené hubami *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledujúcim vzácnym mykotickým patogénom:

Scedosporium spp.: úspešná odpoveď na liečbu vorikonazolom sa pozorovala u 16 (6 s úplnou odpoveďou, 10 s parciálnou odpoveďou) z 28 pacientov s infekciou *S. apiospermum* a u 2 (obaja s parciálnou odpoveďou) zo 7 pacientov s infekciou *S. proliferans*. Navyše sa pozorovala úspešná odpoveď u 1 z 3 pacientov infikovaných viac než jedným patogénom vrátane *Scedosporium spp.*

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

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

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

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

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

Koncové 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 preživaním do 180. dňa	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %; 7,4 %)	0,9107
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI do 180. dňa	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %; 1,6 %)	0,5390
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI do 100. dňa	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %; 1,3 %)	0,4589

Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI počas užívania skúšaného lieku	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %; 0,2 %)	0,0813
--	---	-----------	------------------------	--------

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

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

Prelomová miera IFI do 180. dňa a primárny koncový 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

Koncové ukazovatele štúdie	vorikonazol (N = 98)	itrakonazol (N = 109)	rozdiel v podieloch a 95 % interval spoľahlivosti (IS)
Prelomové 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 koncový ukazovateľ štúdie

** Noninferiorita sa preukázala pri použití hranice 5 %

*** Rozdiel v pomeroch a 95 % IS získané po úprave na randomizáciu

Myeloablatívne prípravné režimy

Koncové ukazovatele štúdie	vorikonazol (N = 125)	itrakonazol (N=143)	rozdiel v podieloch a 95 % interval spoľahlivosti (IS)
Prelomové 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 koncový ukazovateľ štúdie

** Noninferiorita sa preukázala pri použití hranice 5 %

*** Rozdiel v pomeroch a 95 % IS získané po úprave na randomizáciu

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

Vorikonazol ako sekundárna profylaxia sa skúmal v otvorenej, nekomparatívnej, multicentrickej štúdií u dospelých pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT s predchádzajúcou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI. Primárnym koncovým 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 apergilózou, 5 pacientov s kandidózou a 4 pacientov s inou IFI. Medián dĺžky trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 95,5 dní.

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

Dĺžka liečby

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

Pediatrická populácia

Vorikonazolom sa liečilo 53 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 18 rokov v dvoch prospektívnych, otvorených, nekomparatívnych, multicentrických klinických skúšaní. Do jednej štúdie bolo zaradených 31 pacientov s možnou, dokázanou alebo pravdepodobnou invazívnou aspergilózou (IA; invasive aspergillosis), z ktorých 14 pacientov malo dokázanú alebo pravdepodobnú IA a boli zahrnutí do MITT (MITT; modified intent-to-treat) analýz účinnosti. Do druhej štúdie bolo zaradených 22 pacientov s invazívnou kandidózou vrátane kandidémie (ICC; invasive candidiasis including candidaemia) a ezofageálnou kandidózou (EC, esophageal candidiasis) vyžadujúcich buď primárnu alebo záchrannú liečbu, z ktorých 17 bolo zahrnutých do MITT analýz účinnosti. U pacientov s IA bol celkový výskyt globálnej odpovede v 6. týždni 64,3 % (9/14), výskyt globálnej odpovede bol 40 % (2/5) u pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 77,8 % (7/9) u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov. Výskyt globálnej odpovede bol 85,7 % (6/7) v bode EOT, t.j. v bode ukončenia liečby (EOT; end of therapy) u pacientov s ICC a 70 % (7/10) v bode EOT u pacientov s EC. Celkový výskyt odpovede (u pacientov s ICC aj EC) bol 88,9 % (8/9) u pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 62,5 % (5/8) u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov.

Klinické štúdie zamerané na skúmanie QTc intervalu

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné farmakokinetické vlastnosti

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

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineárneho typu vzhľadom na saturáciu jeho metabolizmu. So stúpajúcou dávkou sa pozoruje väčší než proporcionálny vzostup expozície. Odhaduje sa, že v priemere vzostup perorálnej dávky z 200 mg dvakrát denne na 300 mg dvakrát denne vedie k 2,5-násobnému vzostupu expozície (AUC_{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 režimu sa dosiahnu plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu počas prvých 24 hodín. Bez nasycovacieho režimu 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} a AUC_{τ} o 34 %, resp. o 24 %. Absorpciu vorikonazolu neovplyvňuje zmena pH v žalúdku.

Distribúcia

Distribučný objem vorikonazolu v rovnovážnom stave sa odhaduje na 4,6 l/kg, čo svedčí pre extenzívnu distribúciu do tkanív. Väzba na plazmatické proteíny sa odhaduje na 58 %.

Vzorky cerebrospinálneho moku od 8 pacientov získané v “*compassionate programme*” (program umožňujúci poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku) vykazovali detegovateľné množstvo vorikonazolu u všetkých pacientov.

Biotransformácia

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

Interindividuálna variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

In vivo štúdie ukázali, že CYP2C19 zohráva významnú úlohu v metabolizme vorikonazolu. Tento enzým vykazuje genetický polymorfizmus. Napríklad u 15 – 20 % ázijskej populácie možno očakávať, že budú slabí metabolizéri. U belochov a čerochov 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 než homozygotní extenzívni metabolizéri.

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

Eliminácia

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

Po podaní značkovaneho 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 osobitných skupinách pacientov

Pohlavie

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

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

Staršie osoby

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

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

Pediatrická populácia

Odporúčané dávky u detí a dospelajúcich pacientov sú založené na populačnej farmakokinetickej analýze získaných u populácie 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 26 imunokompromitovaných dospelajúcich 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 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 dospelajúcimi pacientmi. U pediatrických pacientov sa pozorovala väčšia interindividuálna variabilita v porovnaní s dospelými.

Porovnanie farmakokinetických údajov pediatrickej a dospelaj populácie naznačilo, že predpokladaná celková expozícia (AUC_t) u detí po podaní nasycovacej dávky 9 mg/kg *i.v.* bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po *i.v.* nasycovacej dávke 6 mg/kg. Predpokladané celkové expozície u detí po *i.v.* udržiavacích dávkach 4 a 8 mg/kg dvakrát denne boli porovnateľné s expozíciami u dospelých po *i.v.* dávke 3 a 4 mg/kg dvakrát denne. Predpokladaná celková expozícia u detí po perorálnej udržiavacej dávke 9 mg/kg (maximálne 350 mg) dvakrát denne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po perorálnej dávke 200 mg dvakrát denne. Intravenózna dávka 8 mg/kg poskytne približne 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako perorálna dávka 9 mg/kg.

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

Expozície vorikonazolu u väčšiny dospelajúcich pacientov boli porovnateľné s expozíciami u dospelých, u ktorých sa aplikovali tie isté dávkovacie režimy. Nižšia expozícia vorikonazolu sa však pozorovala u niektorých mladých dospelajúcich 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 dospelajúcich/dospelých. Na základe farmakokinetickej analýzy populácie majú dospelajúci vo veku 12 až 14 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg dostávať detské dávky (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s normálnou funkciou obličiek má farmakokinetický profil hydroxypropylbetadexu, ktorý je pomocnou látkou intravenózne formy vorikonazolu, krátky polčas eliminácie 1 až 2 hodiny, a nevykazuje žiadnu akumuláciu ani po nasledujúcich denných dávkach. U zdravých jedincov a u pacientov s mierne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa väčšina (> 85 %) 8 g dávky hydroxypropylbetadexu vylúči močom. U pacientov s mierne, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek boli polčasy eliminácie zvýšené nad normálne hodnoty približne 2-, 4- a 6- krát, v uvedenom poradí. U týchto pacientov môžu nasledujúce infúzie vyvolať akumuláciu hydroxypropylbetadexu až sa dosiahne ustálený stav. Hydroxypropylbetadex sa odstraňuje hemodialýzou s klírensom $37,5 \pm 24$ ml/min.

Porucha funkcie pečene

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC_t o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh A a B) v porovnaní jedincami s normálnou funkciou pečene. Porucha funkcie pečene neovplyvnila väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny.

V klinickej štúdii s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola AUC_t podobná u pacientov so stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh B), ktorí dostávali udržiavaciu dávku

100 mg dvakrát denne a u subjektov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali 200 mg dvakrát denne. Farmakokinetické údaje o pacientoch s ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh C) nie sú k dispozícii (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie zamerané na sledovanie toxicity vorikonazolu pri opakovanom podávaní ukázali, že cieľovým orgánom je pečeň. Hepatotoxicita, ktorá sa objavuje pri plazmatických koncentráciách blízkych koncentráciám pri terapeutických dávkach u ľudí, je podobná ako pri iných antimykotikách.

Na potkanoch, myšiach a psoch indukoval vorikonazol aj minimálne zmeny na nadobličkách. Obvyklé farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách sa vorikonazol ukázal ako teratogénny u potkanov a embryotoxický u králikov pri rovnakej systémovej expozícii, aká sa dosiahne u ľudí pri terapeutických dávkach. V pre- a postnatálnych vývojových štúdiách na potkanoch pri expozíciách nižších, než ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach u ľudí, vorikonazol predlžoval gestáciu a prvú pôrodnú dobu a bol príčinou dystokie, čo malo za následok maternálnu mortalitu a znížené perinatálne prežívanie mláďat. Účinok na pôrod je pravdepodobne mediováný druhovošpecifickými mechanizmami zahrňujúcimi zníženie hladiny estradiolu, čo je v súlade s účinkami pozorovanými aj pri iných azolových antimykotikách. Podávanie vorikonazolu nevyvolalo poškodenie plodnosti samcov a samic potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudí v terapeutických dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibilita

Voriconazol hameln sa nesmie podávať rovnakou infúznou súpravou alebo kanylou súbežne s inými intravenóznymi liekmi. Po dokončení infúzie Voriconazolu hameln sa infúzna súprava môže použiť na podávanie iných intravenózných liekov.

Krvné deriváty a krátkodobo podávané infúzie koncentrovaných roztokov elektrolytov: Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalcémia, sa majú upraviť pred začatím liečby vorikonazolom (pozri časti 4.2 a 4.4). Voriconazol hameln sa nesmie podávať súbežne so žiadnym 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 Voriconazolom hameln, 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 Voriconazol hameln. Voriconazol hameln sa nesmie riediť 4,2 % infúziou hydrogenuhličitanu sodného. Kompatibilita s inými koncentraciami nie je známa.

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorenia injekčná liekovka: 3 roky

Rekonštituovaný a zriedený liek:

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 72 hodín pri teplote 25 °C a pri teplote 2 – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek po rekonštitúcii musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a nemajú za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C (v chladničke), pokiaľ rekonštitúcia / riedenie neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Po rekonštitúcii je potrebné Voriconazole hameln pred podaním zriediť kompatibilným infúznym roztokom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

25 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I so sivou chlórbutylovou gumovou zátkou typu I a hliníkovým uzáverom s plastovým červeným vyklápacím viečkom.

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 injekčného roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného, aby sa získalo 20 ml extrahovateľného číreho koncentrátu obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu. Znehodnoťte injekčnú liekovku Voriconazolu hameln, ak vákuum nenasaje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky. Odporúča sa používať štandardnú (nie automatickú) 20 ml striekačku, aby sa pridalo presné množstvo (19,0 ml) vody na injekciu alebo 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného. Tento liek je určený len na jedno použitie, všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Podávať sa môže len číry roztok bez častíc.

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

Rekonštituovaný roztok sa môže riediť s:

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

zloženým intravenóznym infúznym roztokom mliečnanu sodného

intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a laktátového Ringerovho roztoku

intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a 0,45 % chloridu sodného

intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy

intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy v 20 mmol chloridu draselného

intravenóznym infúznym roztokom 0,45 % chloridu sodného

intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného

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

Požadované objemy koncentráту Voriconazole hameln 10 mg/ml

Telesná hmotnosť (kg)	Objem koncentráту Voriconazole hameln (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 (1)
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)	-	-

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

hameln pharma gmbh
Inselstrasse 1
317 87 Hameln
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0270/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025