

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg prášok na infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje menej ako 69 mg sodíka vo forme hydroxidu sodného na úpravu pH. Každá injekčná liekovka obsahuje 2660 mg cyklodextrínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely alebo takmer biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Voriconazole Fresenius Kabi má byť primárne určený pacientom s progresívnymi, potenciálne život ohrozujúcimi infekciami.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

Liečba

Dospelí

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

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledovnej tabuľke:

	Intravenózne	Perorálne	
		Pacienti s hmotnosťou 40 kg a viac*	Pacienti s hmotnosťou menej ako 40 kg*
Režim pri počiatočnej 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

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

Dĺžka trvania liečby

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

Úprava dávkovania (dospelí)

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

Ak odpoveď pacienta na liečbu nie je dostatočná, je možné udržiavaciu dávku zvýšiť na 300 mg dvakrát denne pri perorálnom podaní. U pacientov s hmotnosťou menej ako 40 kg sa perorálna dávka môže zvýšiť na 150 mg dvakrát denne.

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

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

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

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

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

	Intravenózne	Perorálne
Režim pri počiatočnej dávke (prvých 24 hodín)	9 mg/kg každých 12 hodín	neodporúča sa

Udržiavacia dávka (po prvých 24 hodinách)	8 mg/kg dvakrát denne	9 mg/kg dvakrát denne (maximálna dávka 350 mg dvakrát denne)
--	-----------------------	--

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

Odporúča sa začať liečbu intravenóznym režimom a perorálny režim sa má zväžiť 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 musí dávkovať ako u dospelých.

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

Ak odpoveď pacienta na liečbu nie je dostatočná, intravenózna dávka sa môže zvýšiť postupne o 1 mg/kg.

Ak pacient nie je schopný liečbu tolerovať, znížte intravenóznou dávku postupne o 1 mg/kg.

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

Profylaxia u dospelých a detí

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

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

Dávkovanie

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

Dĺžka trvania profylaxie

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

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

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou až závažnou renálnou poruchou (klírens kreatinínu < 50 ml/min) dochádza k akumulácii intravenózne pomocnej látky, hydroxypropylbetadexu. Vorikonazol sa má týmto pacientom podávať v perorálnej forme s výnimkou, ak 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 zvýšení je potrebné uvažovať o zmene liečby na perorálnu (pozri časť 5.2). Použitie u pacientov, ktorí nie sú na hemodialýze sa neodporúča.

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

Intravenózna pomocná látka, hydroxypropylbetadex, je hemodialyzovaná s klírensom $37,5 \pm 24$ ml/min.

Porucha funkcie pečene

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

Vorikonazol nebol skúmaný u pacientov so závažnou chronickou hepatálnou cirhózou (Child-Pugh trieda C).

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

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

Pediatrická populácia

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

Klinické údaje preukazujúce bezpečnosť intravenózne podávaného hydroxypropylbetadexu u detí sú limitované.

Spôsob podávania

Voriconazole Fresenius Kabi sa musí pred podaním vo forme intravenózne infúzie rozpustiť a riediť (pozri časť 6.6). Nie je určený na podanie vo forme bolusovej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

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

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 ohrožujúcimi reakciami (pozri časť 4.5):

- terfenadín, astemizol
- cisaprid
- pimozid, lurazidón

- chinidín
- ivabradín
- námeľové alkaloidy (e.g., 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 vyšších 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

Je potrebné zvýšiť opatrnosť pri predpisovaní lieku Vorikonazole Fresenius Kabi pacientom s hypersenzitivitou na iné azoly (pozri tiež časť 4.8).

Dĺžka liečby

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

Kardiovaskulárny systém

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

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu,
- kardiomyopatia, obzvlášť, ak je prítomné srdcové zlyhávanie,
- sínusová bradykardia,
- prítomné symptomatické arytmie,
- súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Poruchy elektrolytov, ako napr. hypokaliémia, hypomagneziémia a 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 štvornásobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U žiadneho zo skúšaných jedincov nebol zistený interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms (pozri časť 5.1).

Reakcie súvisiace s podaním infúzie

Reakcie súvisiace s podaním infúzie, zahrňujúce prevažne začervenanie kože (flushing) a nauzeu, sa pozorovali počas intravenózneho podania vorikonazolu. Je potrebné zvážiť prerušenie liečby podľa

závažnosti príznakov. (pozri časť 4.8).

Hepatotoxicita

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

Monitorovanie hepatálnych funkcií

U pacientov liečených Vorikonazolom Fresenius Kabi je potrebné dôkladne monitorovať výskyt hepatotoxicity. Klinický manažment má zahŕňať laboratórne vyhodnotenie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby Vorikonazolom Fresenius Kabi a minimálne raz týždenne počas prvého mesiaca liečby. Liečba má trvať čo najkratšie, ak však pokračuje na základe posúdenia miery prínosu a rizika (pozri časť 4.2), frekvenciu monitorovania možno znížiť na raz mesačne, ak nedošlo k zmenám v hepatálnych funkčných testoch.

Ak sa hepatálne funkčné testy nápadne zvýšia, liečba Vorikonazolom Fresenius Kabi sa má prerušiť, pokiaľ lekárske posúdenie miery prínosu a rizika nezdôvodní pokračovanie liečby.

Monitorovanie hepatálnych funkcií sa musí vykonávať u detí aj u dospelých.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- *Fototoxicita*

Používanie vorikonazolu je spojené s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza a s pseudoporfýriou. 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 liekom Voriconazole Fresenius Kabi 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 Voriconazole Fresenius Kabi a použitie alternatívnych antimykotík a pacienta treba poslať k dermatológovi. Ak sa v používaní Voriconazole Fresenius Kabi pokračuje, musí sa systematicky a pravidelne vykonávať dermatologické vyhodnocovanie, aby sa umožnila včasná detekcia a manažment premalígných lézií. Ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamocelulárny karcinóm kože, Voriconazole Fresenius Kabi sa musí vysadiť (pozri nižšie časť pod Dlhodobá liečba).

- *Závažné kožné nežiaduce reakcie*

Pri použití vorikonazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V prípade objavenia sa vyrážky musí byť pacient dôsledne monitorovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba liekom Voriconazole Fresenius Kabi ukončiť.

Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

U pacientov užívajúcich azoly vrátane vorikonazolu boli hlásené reverzibilné prípady insuficiencie nadobličiek. U pacientov užívajúcich azoly so súbežne podávanými kortikosteroidmi alebo bez nich bola hlásená insuficiencia nadobličiek. U pacientov užívajúcich azoly bez kortikosteroidov je insuficiencia nadobličiek spojená s priamou inhibíciou steroidogenézy azolmi. U pacientov užívajúcich

kortikosteroidy môže s vorikonazolom súvisiaca CYP3A4 inhibícia ich metabolizmu viesť k nadmernému množstvu kortikosteroidov a supresii nadobličiek (pozri časť 4.5). U pacientov 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 starostlivé zhodnotenie pomeru prínosu a rizika a lekári musia preto zvážiť potrebu obmedziť expozíciu Voriconazole Fresenius Kabi (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 alkalické fosfatázy boli hlásené u pacientov s transplantátmi. Ak sa u pacienta vyvíja bolesť kostí a rádiologické nálezy sú kompatibilné s periostitídou, treba zvážiť ukončenie liečby liekom Voriconazole Fresenius Kabi po konzultácii s viacerými lekármi (pozri časť 4.8).

Zrakové nežiaduce reakcie

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

Renálne nežiaduce reakcie

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

Monitorovanie renálnych funkcií

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

Monitorovanie funkcií pankreasu

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikovaný pediatrickým pacientom vo veku 2 roky alebo starších. V pediatrickej populácii sa pozorovala vyššia frekvencia zvýšených hladín pečenevých enzýmov (pozri časť 4.8). Hepatálne funkcie sa musia monitorovať ako u detí, tak aj u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s malabsorpciou a veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek môže byť biologická dostupnosť po perorálnom podaní obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

- **Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane skvamocelulárneho karcinómu kože, SCC)**
Frekvencia výskytu reakcií fototoxicity 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.

Fenytoín (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

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

Efavirenz (induktor CYP450; substrát a inhibítor CYP3A4)

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

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

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

Rifabutín (silný induktor CYP450)

Pri súbežnom podávaní rifabutínu s vorikonazolom sa odporúča starostlivé monitorovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií na rifabutín (napr. uveitídy). Súbežnému podávaniu vorikonazolu a rifabutínu je potrebné sa 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 u pacienta nezdôvodňuje 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 polčas alfentanilu štvornásobne predĺžený a v nezávislej publikovanej štúdii viedlo súbežné použitie vorikonazolu s fentanylom k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC_{0-∞} fentanylu, môže byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (vrátane dlhšieho obdobia monitorovania respiračných funkcií).

Dlhodobý účinkujúci opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP 2C19 a CYP3A4)

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

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 69 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke. To sa rovná 3,45 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Cyklodextríny

Tento liek obsahuje 2660 mg cyklodextrínu v jednej injekčnej liekovke.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou renálnou dysfunkciou sa môže vyskytnúť akumulácia cyklodextrínov (pozri 4.2 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Vorikonazol je metabolizovaný izoenzýmami cytochrómu P450, CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 a inhibuje ich aktivitu. Inhibitory alebo induktory týchto izoenzýmov môžu zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie vorikonazolu a existuje možnosť, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných týmito izoenzýmami CYP450, hlavne pri látkach metabolizovaných CYP3A4, keďže vorikonazol je silným inhibítorom CYP3A4, aj keď nárast AUC je závislý od substrátu (pozri tabuľku nižšie).

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

Vorikonazol sa má opatrne podávať pacientom súbežne liečených 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 terapeutickedy triedy. 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_1 a $AUC_{0-\infty}$ predstavuje plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna.

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

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Rifabutín <i>[silný induktor CYP450]</i> 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 je potrebné sa vyhýbať, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť na 5 mg/kg intravenózne BID alebo z 200 mg na 350 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2). Pri súbežnom podávaní s vorikonazolom sa odporúča starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií na rifabutín (napr. uveitída).
Rifampicín (600 mg QD) <i>[silný induktor CYP450]</i>	Vorikonazol C _{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 96 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Lieky proti rakovine		
Glasdegib <i>[substrát CYP3A4]</i>	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 <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalciémia), 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) <i>[substráty CYP3A4]</i>	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 monitorovanie (pozri časť 4.4).

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Venetoklax [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované na začiatku a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu (pozri časť 4.3). Počas stáleho denného dávkovania venetoklaxu je potrebné znížiť dávku venetoklaxu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností lieku. Odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity.
Vinka alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: vinkristín a vinblastín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie vinka alkaloidov a vedie k neurotoxicite, hoci táto interakcia sa klinicky neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky vinka alkaloidov.
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 starostlivé 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 táto interakcia sa 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 táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Fenytóin [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 % Fenytóin C_{max} ↑ 67 % Fenytóin AUC_τ ↑ 81 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_τ ↑ 39 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a fenytóinu je potrebné sa vyhýbať, pokiaľ prínos neprevýši riziko. Odporúča sa starostlivé sledovanie plazmatických hladín fenytóinu. Fenytóin 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 sulfonylmočoviny (zahŕňajú okrem iného: tolbutamid, glipizid, glyburid) [substráty CYP2C9]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie derivátov sulfonylmočoviny a spôsobuje hypoglykémiu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa starostlivé sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky derivátov sulfonylmočoviny.
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 táto interakcia sa 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 táto interakcia sa 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

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4] Vysoká dávka (400 mg BID) Nízka dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a vyššie BID) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežnému podávaniu vorikonazolu a nízkej dávky ritonaviru (100 mg BID) je potrebné sa vyhýbať, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neodôvodní použitie vorikonazolu.
Iné inhibitory HIV proteázy (zahŕňajú okrem iného: sakvinavir, amprenavir a nelfinavir)* [substráty a inhibitory CYP3A4]	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibitorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	Starostlivé sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Efavirenz (nenukleozidový inhibitor reverznej Transkriptázy, (NNRTI)) [induktor CYP450; CYP3A4 inhibitor a substrát] 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 efavirenu 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 efavirenu znížená na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Iné nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* [substráty CYP3A4, inhibítory alebo induktory CYP450]	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Vplyv efavirenzu na vorikonazol naznačuje, že metabolizmus vorikonazolu môže byť indukovaný NNRTI.	Starostlivé sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Antipsychotiká		
Lurazidón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Pimozid [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt torsades de pointes, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Antivirotiká		
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 39 % Voriconazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44 % Voriconazol C ₁₂ ↓ 51 %	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovirom, 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-∞} midazolamu ↑ 3,7-násobne. V nezávislej publikovanej štúdii, $C_{\max}$ midazolamu ↑ 3,8-násobne AUC _{0-∞} midazolamu ↑ 10,3-násobne. Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinok, hoci táto interakcia sa neskúmala.	 Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.
Kardiovaskulárne látky		
Ivabradín [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie ivabradínu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt torsades de pointes, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Látky zosilňujúce regulátor transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze		

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
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.
Námel'ové alkaloidy		
Námel'ové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námel'ových alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Prokinetika		
Cisaprid [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie cisapridu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Rastlinné lieky		
Eubovník bodkovaný [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Vorikonazol AUC _{0-∞} ↓ 59 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Imunosupresíva		

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
[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 [tiež substrát P-gp]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, keďže sa predpokladá, že vorikonazol významne zvyšuje koncentrácie everolimu (pozri časť 4.4).
Sirolimus (2 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Sirolimus $C_{\max}$ ↑ 6,6-krát Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krát	Súbežné podávanie vorikonazolu a 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 takrolimusom sa odporúča, aby sa dávka takrolimu znížila na tretinu pôvodnej dávky a hladina takrolimu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny takrolimu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny takrolimu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Mykofenolová kyselina $C_{\max}$ ↔ Mykofenolová kyselina AUC_t ↔	Žiadna úprava dávky
Hypolipidemiká/inhibítory HMG-CoA reductázy		

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Statíny (napr. lovastatín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a mohol by viesť k rabdomyolýze, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, je potrebné zvážiť zníženie dávky statínov.
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]		
Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka)	S-Ibuprofén C _{max} ↑ 20 % S-Ibuprofén AUC _{0-∞} ↑ 100 %	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojenej s NSAIDs. Môže byť potrebné zníženie dávky NSAIDs.
Diklofenak (50 mg jednorazová dávka)	Diklofenak C _{max} ↑ 114 % Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78	
Opioidy		
Dlhodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4]		
Oxykodón (10 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Oxykodón C _{max} ↑ 1,7-krát Oxykodón AUC _{0-∞} ↑ 3,6-krát	Je potrebné zvážiť zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobo pôsobiacich opiátov metabolizovaných CYP3A4 (napr. hydrokodón). Môže byť nevyhnutné časté sledovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi.
Metadón (32 - 100 mg QD) [substrát CYP3A4]	R-metadón (aktívny) C _{max} ↑ 31 % R-metadón (aktívny) AUCτ ↑ 47 % S-metadón C _{max} ↑ 65 % S-metadón AUCτ ↑ 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]		
Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, so súbežným naloxonom)	V nezávislej publikovanej štúdii, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6-krát	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alfentanilu, fentanyl 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.
Fentanyl (5 µg/kg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34-krát	
Antagonisty periférnych opioidných receptorov		
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie naloxegolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Perorálne kontraceptíva		
Perorálne kontraceptíva* [substrát CYP3A4; inhibítor 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 táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii adekvátne údaje o použití vorikonazolu u gravidných žien.

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

Vorikonazol Fresenius Kabi sa nesmie 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 Fresenius Kabi sa musí prerušiť dojčenie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vorikonazol má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže vyvolávať prechodné a reverzibilné zmeny videnia, vrátane zníženej ostrosti, zmenenej/zvýšenej vizuálnej

percepce a/alebo fotofóbie. Pacienti sa musia vyhnúť potenciálne riskantným činnostiam, ako je vedenie motorových vozidiel alebo obsluha strojov, pokiaľ pociťujú uvedené príznaky.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli poruchy videnia, pyrexia, vyrážka, vracanie, nauzea, hnačka, bolesť hlavy, periférny edém, abnormálne výsledky pečeňových testov, dychová tieseň a abdominálna bolesť.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Vzhľadom na to, že väčšina klinických štúdií bola otvoreného typu, v nižšie uvedenej tabuľke sú všetky nežiaduce reakcie a ich frekvencie výskytu získané od 1 873 dospelých pacientov zo združených terapeutických (1 603) a profylaktických (270) štúdií, bez ohľadu na kauzalitu zoradené podľa orgánového systému.

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

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

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov používajúcich vorikonazol:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		sínusitída	pseudomembranózna kolitída		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		skvamocelulárny karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)*,**			
Poruchy krvi a lymfatického systému		agranulocytóza ¹ , pancytopenia, trombocytopenia ² , leukopénia, anémia	zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	anafylaktoid- ná reakcia	
Poruchy endokrinného systému			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	periférny edém	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia			
Psychické poruchy		depresia, halucinácie, úzkosť, insomnie, 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	poruchy zraku ⁶	krvácanie do sietnice	porucha zrkového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrkového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypakúzia, vertigo, tinitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		supraventrikulárna arytmia, tachykardia, bradykardia	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval na elektrokardiogra- me, supraventrikulár- na tachykardia	torsades de pointes, kompletná atrioventriku- lárna blokáda, blokáda ramienka, nodálny rytmus	
Poruchy ciev		hypotenzia,	tromboflebitída,		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
		flebitída	lymfangitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	respiračná tieseň ⁹	akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém			
Poruchy gastrointestinál- neho traktu	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	cheilitída, dyspepsia, zápcha, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, glositída		
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	ikterus, cholestatický ikterus, 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*, pseudoporfý- ria, multiformný erytém, psoriáza, lieková erupcia	kožný lupus erythemato- sus*, pehy*, lentigo*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	artritída, periostitída*, **		
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne zlyhanie obličiek, hematuria	nekróza renálnych tubulov, proteínúria, nefritída		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (nedá sa stanoviť z dostupných údajov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	bolesť na hrudníku, edém tváre ¹¹ , asténia, zimnica	reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

*Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení lieku na trh.

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

¹Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

²Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³Zahŕňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

⁴Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶Pozri odsek "Poruchy zraku" v časti 4.8.

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

⁸Pozri časť 4.4.

⁹Zahŕňa dyspnoe a námahové dyspnoe.

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

¹¹Zahŕňa 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, zníženia zrakovej ostrosti, zrakovej jasnosti, poruchy zorného poľa, zákal v sklovci a xantopsie) súvisiace s liečbou vorikonazolom boli v klinických skúšaníach veľmi časté. Tieto poruchy videnia boli prechodné a plne reverzibilné, väčšina z nich spontánne odznela v priebehu 60 minút, pričom neboli pozorované žiadne klinicky významné dlhodobé účinky na zrak. S opakovanými dávkami vorikonazolu dochádzalo dokázateľne k zmierneniu ťažkostí. Poruchy zraku boli všeobecne mierne, zriedka viedli k prerušeniu liečby a nezanechávali dlhodobé následky. Poruchy zraku môžu súvisieť s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami.

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

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

Kožné reakcie

V klinických štúdiách u pacientov liečených vorikonazolom boli veľmi časté dermatologické reakcie, ale

títo pacienti mali závažné základné ochorenie a súbežne užívali viaceré lieky. Väčšina kožných vyrážok bola mierneho až stredne závažného stupňa. U pacientov sa počas liečby vorikonazolom vyvinuli závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) (menej časté), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (zriedkavé), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (zriedkavé) a multiformného erytému (zriedkavé) (pozri časť 4.4).

Ak sa u pacientov vyvinie vyrážka je potrebné ju dôkladne monitorovať 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 nezistil (pozri časť 4.4).

Hepatálne funkčné testy

Celková incidencia zvýšenia aminotransferáz $>3 \times \text{ULN}$ (hornej hranice normálnych hodnôt) (nemusi byť nevyhnutne zahrnutá ako nežiaduca udalosť) v klinickom programe s vorikonazolom bola 18,0 % (319/1 768) u dospelých a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientov, ktorí dostávali vorikonazol v rámci združených terapeutických a profylaktických štúdií. Výskyt abnormálnych hepatálnych funkčných testov 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.

Vorikonazol je spájaný s prípadmi závažnej hepatotoxicity u pacientov s inými závažnými základnými ochoreniami. Tieto zahŕňajú prípady ikteru, hepatitídy a hepatálneho zlyhania vedúce k smrti (pozri časť 4.4).

Reakcie súvisiace s podaním infúzie

U zdravých jedincov sa počas intravenózneho infúzie vorikonazolu objavili anafylaktoidné reakcie, vrátane začervenania kože, horúčky, potenia, tachykardie, zvieravej bolesti na hrudi, dyspnoe, mdloby, nauzey, pruritu a vyrážky. Príznaky sa objavili ihneď po začatí podania infúzie (pozri časť 4.4).

Profylaxia

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí dostávali vorikonazol na profylaktické (183) a terapeutické účely (105) v klinických skúšaní. Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala aj u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v rámci programov liečby 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. Avšak v porovnaní s dospelými sa u pediatrických pacientov pozoroval sklon k vyššej frekvencii zvýšenia hladín pečenných enzýmov, hlásený ako nežiaduca udalosť v klinických skúšaní (14,2 % zvýšenie transamináz u pediatrických pacientov v porovnaní s 5,3 % u 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 pečenné enzýmy (1), vyrážka (1) a opuch zrakovej papily (1). Po uvedení lieku na trh sa

objavili hlásenia o výskyte pankreatitídy u pediatrických pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Nie je známe antidotum vorikonazolu.

Vorikonazol sa hemodialyzuje s klírensom 121 ml/min. Intravenózna pomocná látka, 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: J02A C03

Mechanizmus účinku

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Farmakokineticko-farmakodynamické analýzy údajov z klinických skúšaní preukázali pozitívnu asociáciu medzi plazmatickými koncentraciami vorikonazolu a abnormalitami hepatálnych testov, ako i poruchami videnia. Úpravy dávky sa v štúdiách profylaxie neskúmali.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Klinická účinnosť, definovaná ako parciálna alebo kompletná odpoveď, sa potvrdila voči *Aspergillus spp.* vrátane *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida spp.* vrátane *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* a obmedzenému počtu *C. dubliniensis*, *C.*

inconspicua a *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. vrátane *S. apiospermum*, *S. prolificans* a *Fusarium* spp.

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

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

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

Hraničné hodnoty

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

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

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

Hraničné hodnoty podľa EUCAST

Druhy	Hraničné hodnoty MIC (mg/l)		ATU	Poznámky ku kategórii I
	≤ C (citlivé)	> R (rezistentné)		
<i>Druhy Candida</i> ¹				4 mg/kg i.v. dvakrát denne
<i>Candida albicans</i> ²	0,06	0,25	-	
<i>Candida dubliniensis</i> ²	0,06	0,25	-	
<i>Candida tropicalis</i> ²	0,125	0,125	-	
<i>Candida parapsilosis</i> ²	0,125	0,125	-	
<i>Candida glabrata</i>	Nedostatočný dôkaz		-	
<i>Candida krusei</i>	Nedostatočný dôkaz		-	
<i>Candida guilliermondii</i> ³	Nedostatočný dôkaz		-	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Nedostatočný dôkaz		-	

Hraničné hodnoty nevzťahujúce sa k druhu <i>Candida</i> ⁴	Nedostatočný dôkaz			
Druhy <i>Aspergillus</i> ⁵				-
<i>A. flavus</i> ⁶	Nedostatočný dôkaz		-	
<i>A. fumigatus</i>	1	1	2 ⁷	
<i>A. nidulans</i>	1	1	2 ⁷	
<i>A. niger</i> ⁶	Nedostatočný dôkaz		-	
<i>A. terreus</i> ⁶	Nedostatočný dôkaz		-	
Hraničné hodnoty nevzťahujúce sa k druhu ⁸	Nedostatočný dôkaz		-	

¹Pre druhy *Candida* bola uvedená kategória I, čo znamená, že zvýšená expozícia zabezpečená i.v. dávkami je postačujúca (potenciálne potvrdená TDM). K dispozícii nie je dostatok informácií, čo sa týka odpovede na vorikonazolu pri infekciách spôsobených izolátmi *Candida* so zvýšenými MIC.

²Kmene s hodnotami MIC vyššími ako hraničné hodnoty s označením „C/T” sú zriedkavé alebo ešte nehlásené. Identifikácia a testy na antimikrobiálnu citlivosť každého takéhoto izolátu sa musia opakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát sa má poslať do referenčného laboratória. Pokiaľ nie je preukázateľný dôkaz klinickej odpovede pre potvrdené izoláty s MIC nad súčasné hraničné hodnoty rezistencie, musia sa hlásiť ako rezistentné. 76% klinická odpoveď sa dosiahla u infekcií spôsobených druhmi uvedenými nižšie, keď MIC boli nižšie alebo sa rovnali epidemiologickým predelom (cut-offs). Preto sa populácie divokého typu *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* považujú za citlivé.

³ECOFFs (epidemiologické hraničné hodnoty) u týchto druhov sú vo všeobecnosti vyššie ako u *C. albicans*.

⁴Hraničné hodnoty nevzťahujúce sa k druhu boli stanovené hlavne na základe FK/FD údajov a nezávisia od distribúcie MIC u špecifických druhov *Candida*. Používajú sa iba pre organizmy, ktoré nemajú špecifické hraničné hodnoty.

⁵Odporúča sa monitorovať koncentrácie azolu u pacientov, ktorí sa liečia na plesňové infekcie.

⁶ECOFFs u týchto druhov sú zvyčajne o jeden stupeň dvojnásobného riedenia vyššie ako u *A. fumigatus*.

⁷Posudok „R“ s nasledujúcim komentárom: „V niektorých klinických situáciách (neinvazívne formy infekcie) sa môže vorikonazol použiť, ak sa zabezpečí jeho dostatočná expozícia.

⁸Hraničné hodnoty nevzťahujúce sa k druhu neboli stanovené.

Klinické skúsenosti

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

Infekcie spôsobené hubami *Aspergillus* – účinnosť u pacientov s aspergilózou so zlou prognózou
 Vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu aktivitu voči *Aspergillus spp.*. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdii s 227 imunokomprimovanými pacientami liečenými 12 týždňov sa porovnával benefit vorikonazolu oproti konvenčnej liečbe amfotericínom B na primárnu liečbu akútnej invazívnej aspergilózy. Vorikonazol sa podával intravenózne so začiatočnou dávkou 6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín s následnou udržiavaciou dávkou 4 mg/kg každých 12 hodín minimálne počas 7 dní. Potom sa mohlo prejsť na perorálnu liečbu s dávkou 200 mg každých 12 hodín. Stredná dĺžka trvania intravenózneho liečby vorikonazolom bola 10 dní (v rozmedzí 2 - 85 dní). Po intravenózneho liečby vorikonazolom, stredná dĺžka trvania perorálnej liečby vorikonazolom bola 76 dní (v rozmedzí 2 - 232 dní).

Dostatočná globálna odpoveď (kompletný alebo parciálny ústup všetkých príznakov, prejavov, rádiografických/bronchoskopických abnormalít detegovaných na začiatku) sa pozorovala u 53 %

pacientov liečených vorikonazolom v porovnaní s 31 % pacientov liečených porovnávaným liekom. 84-dňový stupeň prežívania pri vorikonazole bol signifikantne vyšší oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantný benefit bol dokázaný v prospech vorikonazolu aj pre časový interval po smrť a časový interval po prerušenie liečby z dôvodu toxicity.

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

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

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

Účinnosť vorikonazolu v porovnaní s dávkovacou schémou amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu v primárnej liečbe kandidémie bola preukázaná v otvorenej porovnávacíj štúdii. Do štúdie bolo zaradených tristosedemdesiat pacientov bez neutropénie (vo veku nad 12 rokov) s dokumentovanou kandidémiou, z ktorých 248 bolo liečených vorikonazolom. Deväť jedincov v skupine s vorikonazolom a päť 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 prejavov a príznakov infekcie s eradikáciou *Candidy* z krvi a infikovaných miest v hlbokých tkanivách v 12. týždni po ukončení liečby (EOT = end of therapy). Pacienti, ktorí nemali posúdenie v 12. týždni po EOT, sa považovali za neúspech liečby. Táto analýza ukázala úspešnú odpoveď u 41 % pacientov v oboch liečebných ramenách.

V sekundárnej analýze, ktorá využívala hodnotenia DRC v najneskôr hodnotenom časovom bode (EOT alebo v 2., 6. alebo 12. týždni po EOT), bol výskyt úspešnej odpovede u vorikonazolu 65 % a u dávkovacej schémy amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu 71 %. Posúdenie úspešného výsledku skúšajúcim v každom z týchto časových bodov ukazuje nasledujúca tabuľka.

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

Závažná refraktérna infekcia spôsobená hubami *Candida*

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

Infekcie spôsobené hubami *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledujúcim vzácnym mykotickým patogénom:

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

Fusarium spp.: Sedem (3 s úplnou, 4 s parciálnou odpoveďou) 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 pacientov so vzácnymi infekciami používajúcich vorikonazol netolerovala predchádzajúcu antimykotickú liečbu alebo bola na ňu refraktérna.

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

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

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

Cieľové ukazovatele štúdie	Vorikonazol N = 224	Itraconazol N = 241	Rozdiel v podieloch a 95 % interval spoľahlivosti (IS)	P-Hodnota
Úspešnosť v 180. dni*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 ; 25,1 %)**	0,0002**
Úspešnosť v 100. dni	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %; 24,2 %)**	0,0006**
Úspešnosť aspoň 100 dní profylaxie skúšaným liekom	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %; 23,5 %)	0,0015
Pacienti s prežívaním do 180. dňa	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %; 7,4 %)	0,9107
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI do 180. dňa	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %; 1,6 %)	0,5390
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI do 180. dňa	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %; 1,3 %)	0,4589
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI počas užívania skúšaného lieku	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %; 0,2 %)	0,0813

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

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

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

AML

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

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

Myeloblastické prípravné režimy

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

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

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

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

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

Dĺžka liečby

V klinických štúdiách používalo 705 pacientov vorikonazol dlhšie ako 12 týždňov a 164 pacientov dlhšie ako 6 mesiacov.

Pediatrická populácia

Vorikonazolom sa liečilo päťdesiattri pediatrických pacientov vo veku 2 až < 18 rokov v dvoch prospektívnych, otvorených, nekomparatívnych, multicentrických klinických skúšaniach. 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 bola celková miera globálnej odpovede v 6 týždňoch 64,3 % (9/14), miera globálnej odpovede bola 40 % (2/5) u pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 77,8 % (7/9) u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov. Miera globálnej odpovede bola 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. Celková miera odpovede (u pacientov s ICC aj EC) bola 88,9 % (8/9) u pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 62,5 % (5/8) u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov.

Klinické štúdie zamerané na skúmanie QTc intervalu

Placebom kontrolovaná, randomizovaná, jednodávková, skrížená štúdia zameraná na vyhodnotenie vplyvu na QTc interval u zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná s tromi perorálnymi dávkami vorikonazolu a jednou dávkou ketokonazolu. Jednotlivé priemerné maximálne predĺženia QTc v porovnaní s placebom oproti východiskovým hodnotám po 800 mg, 1200 mg a 1600 mg vorikonazolu boli 5,1 ms, 4,8 ms a 8,2 ms a 7,0 ms v prípade 800 mg ketokonazolu. U žiadneho zo skúšaných jedincov v žiadnej skupine nenastalo k predĺženiu QTc intervalu o ≥ 60 ms voči východiskovej hodnote. U žiadneho zo skúšaných jedincov nebol zaznamenaný interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná farmakokinetická charakteristika

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

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineárneho typu vzhľadom na saturáciu jeho metabolizmu. So stúpajúcou dávkou sa pozoruje väčší než proporcionálny vzostup expozície. Odhaduje sa, že v priemere vzostup perorálnej dávky z 200 mg dvakrát denne na 300 mg dvakrát denne vedie k 2,5-násobnému vzostupu expozície (AUC_t). Pri perorálnej udržiavacej dávke 200 mg (alebo 100 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia vorikonazolu, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 3 mg/kg. Pri perorálnej udržiavacej dávke 300 mg (alebo 150 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 4 mg/kg.

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

Dlhodobá bezpečnosť hydroxypropylbetadexu u človeka je obmedzená na 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_t o 34 %, resp. o 24 %. Absorpciu vorikonazolu neovplyvňuje zmena pH v žalúdku.

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

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

Interindividuálna variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

In vivo štúdie ukázali, že CYP2C19 zohráva významnú úlohu v metabolizme vorikonazolu. Tento enzým vykazuje genetický polymorfizmus. Napríklad u 15 – 20 % ázijskej populácie možno očakávať, že budú slabí metabolizéri. U belochov a černochoch je prevalencia slabých metabolizérov 3 – 5 %. Štúdie vykonané s bielymi a japonskými zdravými jedincami ukázali, že slabí metabolizéri majú v

priemere 4-násobne vyššiu expozíciu (AUC_t) vorikonazolu v porovnaní s homozygotnými extenzívnymi metabolizérmi. Jedinci, ktorí sú heterozygotní extenzívni metabolizéri majú zase v priemere 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu než homozygotní extenzívni metabolizéri.

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

Eliminácia

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

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

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

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

Pohlavie

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

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

Vyšší vek

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

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

Pediatrická populácia

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

Porovnanie farmakokinetických údajov pediatrickej a dospeléj populácie naznačovali, že predpokladaná celková expozícia (AUC_t) u detí po podaní nasycovacej dávky 9 mg/kg *i.v.* bola

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

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

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

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednorazovou perorálnou dávkou (200 mg) u jedincov s normálnou funkciou obličiek a mierne závažnou (klírens kreatinínu 41- 60 ml/min) až závažnou (klírens kreatinínu 20 ml/min) poruchou funkcie obličiek nebola farmakokinetika vorikonazolu významne ovplyvnená. Väzba vorikonazolu na bielkoviny v plazme bola podobná u jedincov s rôznym stupňom poruchy obličiek. Pozri odporúčania pre dávkovanie a monitorovanie v časti 4.2 a 4.4.

U pacientov s normálnou funkciou obličiek zahŕňa farmakokinetický profil hydroxypropylbetadexu, zložka lieku Voriconazole Fresenius Kabi, krátky polčas od 1 do 2 hodín bez akumulácie po opakovaných denných dávkach. U zdravých jedincov a u pacientov s mierne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa väčšina dávky (> 85%) 8 g hydroxypropylbetadexu vylučuje močom. U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek boli hodnoty polčasu vyššie ako normálne hodnoty a to približne dvojnásobok, štvornásobok a šesťnásobok vyššie. U týchto pacientov môžu opakované podania infúzie viesť k nahromadeniu hydroxypropylbetadexu, pokiaľ nie je dosiahnutý rovnovážny stav. Hydroxypropylbetadex je hemodialyzovaný s klírensom $37,5 \pm 24$ ml/min.

Porucha funkcie pečene

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC_{τ} o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (Child-Pugh trieda A a B) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Poškodenie funkcie pečene neovplyvnilo väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny. V klinickej štúdií s opakovaným perorálnym podávaním bola AUC_{τ} podobná u pacientov so stredne závažnou cirhózou pečene (Child-Pugh trieda B), ktorí dostávali udržiavaciu dávku 100 mg dvakrát denne a u jedincov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali 200 mg dvakrát denne. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o pacientoch so závažnou cirhózou pečene (Child-Pugh trieda C) (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie zamerané na sledovanie toxicity vorikonazolu pri opakovanom podávaní ukázali, že cieľovým orgánom je pečeň. Hepatotoxicita, ktorá sa objavuje pri plazmatických koncentráciách blízkyh koncentráciám pri terapeutických dávkach u ľudí je podobná ako pri iných antivykotoikách. Na potkanoch, myšiach a psoch vyvolal 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 ako u ľudí, ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach, vorikonazol predlžoval gestáciu a prvú pôrodnú dobu a bol príčinou nepravidelného pôrodu s následkami maternálnej mortality a znižoval perinatálne prežívanie mláďat. Účinok na pôrod je pravdepodobne sprostredkovaný druhovošpecifickými mechanizmami zahrňujúcimi zníženie hladiny estradiolu, čo je v súlade s účinkami pozorovanými aj pri iných azolových antimykotikách. Podávanie vorikonazolu nevyvolalo poškodenie plodnosti samcov a samíc potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudí v terapeutických dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylbetadex
L-arginín
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg sa nesmie podávať tou istou infúznou súpravou alebo kanylou spolu s inými intravenóznymi liekmi. Po dokončení podania infúzie lieku Voriconazole Fresenius Kabi 200mg sa infúzna súprava môže použiť na podávanie iných intravenózných liekov.

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

Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciémia, sa majú upraviť pred začatím liečby vorikonazolom (pozri časti 4.2 a 4.4). Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg sa nesmie podávať súčasne s krvou a iným krvným derivátom alebo s akoukoľvek krátkodobo podávanou infúziou koncentrovaných roztokov elektrolytov, dokonca ani vtedy, ak obe infúzie tečú v samostatných infúzných súpravách.

Totálna parenterálna výživa:

Totálna parenterálna výživa (TPN) sa *nemusí* prerušiť, ak je predpísaná s liekom Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg, ale má sa podávať samostatnou infúznou súpravou. Ak sa táto infúzia podáva cez katéter s viacerými lúmenmi, TPN je potrebné podávať cez iný vstup, ako sa používa pre liek Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg. Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg sa nesmie riediť 4,2 % infúziou hydrogénuhličitanu sodného. Kompatibilita s inými koncentráciami nie je známa.

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím rekonštituovaného lieku sa preukázala po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím zriedeného lieku sa preukázala po dobu 7 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný alebo riedený liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C (v chladničke), pokiaľ rekonštitúcia a riedenie neboli vykonané za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 x 25 ml injekčná liekovka z číreho, bezfarebného skla typu I s brómbutylovým gumovým uzáverom a hliníkovým vyklápacím viečkom s modrým plastovým tesnením.

20 x 25 ml injekčná liekovka z číreho, bezfarebného skla typu I s brómbutylovým gumovým uzáverom a hliníkovým vyklápacím viečkom s modrým plastovým tesnením.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Prášok sa rekonšituje buď s 19 ml vody na injekciu alebo s 19 ml infúzneho izotonického roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného, aby sa získalo 20 ml extrahovateľného číreho koncentráту obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu. Znehodnoťte injekčnú liekovku lieku Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg, ak sa rozpúšťadlo nenasaje podtlakom 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 %]) infúzneho izotonického roztoku chloridu sodného.

Tento liek je určený len na jedno použitie a všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať. Podávať sa môže len číry roztok bez častíc.

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

Požadované objemy koncentrátu 10 mg/ml lieku Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg

Telesná hmotnosť (kg)	Objem koncentrátu (10 mg/ml) lieku Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg požadovaný na:				
	dávku 3 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 4 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 6 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 8 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 9 mg/kg (počet injekčných liekoviek)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-

85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Po rozpustení sa roztok môže riediť s:

- injekčným izotonickým roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %),
- zloženým intravenóznym infúznym roztokom mliečnanu sodného,
- intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy,
- intravenóznym infúznym roztokom 0,45 % chloridu sodného.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 26/0513/15-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. decembra 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. mája 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026