

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole SaneXcel
200 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 88,74 mg sodíka.

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 400 mg hydroxypropylbetadexu (hydroxypropyl- β -cyklodextrín (HP- β -CD)).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

pH: 5,0 – 7,0

Osmolalita: 530 mosmol/kg $\pm$ 10 %

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Liečba invazívnej aspergilózy.

Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.

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

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

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

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

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 SaneXcel sa odporúča podávať rýchlosťou maximálne 3 mg/kg/hod počas 1 až 3 hodín.

Počas liečby vorikonazolom sa odporúča monitorovať hladiny liečiva.

Vorikonazol je tiež dostupný ako 50 mg a 200 mg filmom obalené tablety.

Liečba

Dospelí

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

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

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

Dĺžka trvania liečby

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

Úprava dávky (dospelí)

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

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

Ak pacient nie je schopný tolerovať liečbu zvýšenou dávkou, znižuje sa perorálna dávka postupne po 50 mg na udržiavaciu dávku 200 mg dvakrát denne (alebo 100 mg dvakrát denne u pacientov do 40 kg).

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

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

Vorikonazol sa má dávkovať ako u detí, pretože títo mladí dospelivajúci môžu metabolizovať vorikonazol skôr ako deti, než ako dospelí.

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

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

(po prvých 24 hodinách)		(maximálna dávka 350 mg dvakrát denne)
-------------------------	--	--

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

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

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

Vorikonazol sa má dávkovať ako u dospelých.

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

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

Použitie u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s hepatálnou alebo renálnou insuficienciou 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 (*invasive fungal infection*, IFI) definovaného neutropéniou alebo imunosupresiou. Len v prípade pretrvávajúcej imunosupresie alebo choroby spôsobenej reakciou štetu proti hostiteľovi (*graft versus host disease*, 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 skúšaníach dostatočne neskúmali.

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

Nasledujúce pokyny platia pre liečbu, ako aj pre profylaxiu

Úprava dávkovania

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

Úpravy dávkovania v prípade súbežného podávania

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

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

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

Porucha funkcie pečene

Odporúča sa dodržať štandardný dávkovací režim so zachovaním nasycovacej dávky, ale udržiavacia dávka vorikonazolu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou cirhózou pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) sa má znížiť na polovicu (pozri časť 5.2).

Vorikonazol sa neskúmal u pacientov s ťažkou chronickou cirhózou pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti používania vorikonazolu u pacientov s abnormálnymi výsledkami hepatálnych funkčných testov (aspartátaminotransferáza (AST), alanínaminotransferáza (ALT), alkalická fosfatáza (ALP) alebo celkový bilirubín > 5-násobok hornej hranice normálu).

Liečba vorikonazolom sa spája so zvýšenými hodnotami hepatálnych funkčných testov a klinickými prejavmi hepatálneho poškodenia, ako je žltáčka, a preto sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže podávať len v tom prípade, keď prínos pre pacienta preváži potenciálne riziko. Pacientov s ťažkou 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 časti 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Klinické údaje na stanovenie bezpečnosti intravenózne podávaného hydroxypropylbetadexu u detí do 2 rokov sú obmedzené.

Spôsob podávania

Voriconazole SaneXcel sa musí pred podaním vo forme intravenózne infúzie rekonstituovať a nariediť (pozri časť 6.6). Nie je určený na podanie vo forme bolusovej injekcie. Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

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

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

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

Súbežné podávanie so sirolimom, pretože vorikonazol pravdepodobne signifikantne zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimu (pozri časť 4.5).

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

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní vorikonazolu pacientom s precitlivosťou na iné azoly (pozri tiež časť 4.8).

Dĺžka liečby

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

Kardiovaskulárny systém

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

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu,
- kardiomyopatia, zvlášť keď je prítomné srdcové zlyhávanie,
- sínusová bradykardia,
- prítomné symptomatické arytmie,
- súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Poruchy elektrolytov, ako napr. hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciiémia sa majú monitorovať a upravovať, ak je to potrebné, pred začatím alebo počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.2). U zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná štúdia, ktorá skúmala vplyv jednotlivých dávok vorikonazolu až po štvornásobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U žiadnej z osôb nebol zistený interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms (pozri časť 5.1).

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou, zahrňujúce prevažne začervenanie kože a nauzeu, sa pozorovali počas intravenózneho aplikácie vorikonazolu. Podľa závažnosti príznakov sa má zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Hepatotoxicita

V klinických štúdiách sa počas liečby vorikonazolom vyskytli prípady závažných hepatálnych reakcií (vrátane hepatitídy, cholestázy a fulminantného hepatálneho zlyhania vrátane úmrtí pacientov). Prípady hepatálnych reakcií sa zaznamenali primárne u pacientov s ťažkým základným 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 funkcie pečene

U pacientov liečených vorikonazolom sa musí dôkladne monitorovať výskyt hepatotoxicity. Klinický manažment má zahŕňať laboratorné vyhodnocovanie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby vorikonazolom a minimálne raz týždenne počas prvého mesiaca liečby. Liečba má trvať čo najkratšie, ak však pokračuje na základe posúdenia pomeru medzi prínosom a rizikom (pozri časť 4.2), frekvenciu monitorovania možno znížiť na raz mesačne, ak nedošlo k zmenám v hepatálnych funkčných testoch.

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

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- *Fototoxicita*
Užívanie vorikonazolu je spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo, aktinická keratóza a pseudoporfýria. Existuje potenciálne zvýšené riziko kožných reakcií/toxicity pri súbežnom používaní s látkami vyvolávajúcimi fotosenzitivitu (napr. metotrexát atď.). Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby vorikonazolom vyhýbali expozícii priamemu slnečnému svetlu a používali prostriedky ako ochranný odev a krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (*sun protection factor*, SPF).
- *Skvamocelulárny karcinóm kože (squamous cell carcinoma of the skin, SCC)*
Počas liečby bol u pacientov hlásený skvamocelulárny karcinóm (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby), pričom niektorí z nich v minulosti hlásili fototoxické reakcie. Ak sa objaví fototoxická reakcia, má sa uskutočniť konzultácia s viacerými špecialistami. Má sa zvážiť ukončenie liečby vorikonazolom a použitie alternatívnych antimykotík a pacienta treba poslať dermatológovi. Ak sa v používaní vorikonazolu pokračuje, má sa systematicky a pravidelne vykonávať dermatologické vyhodnotenie, aby sa umožnila včasná detekcia a manažment premalígných lézií. Liečba vorikonazolom sa musí ukončiť, ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamocelulárny karcinóm (pozri časť nižšie pod Dlhodobá liečba).
- *Závažné kožné nežiaduce reakcie*
Pri použití vorikonazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) zahrňujúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V prípade výskytu vyrážky má byť pacient dôsledne monitorovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba vorikonazolom ukončiť.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa nadobličiek

U pacientov dostávajúcich azoly vrátane vorikonazolu boli hlásené reverzibilné prípady insuficiencie nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly so súbežne podávanými kortikosteroidmi alebo bez nich bola hlásená insuficiencia nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly bez kortikosteroidov je

insuficiencia nadobličiek spojená s priamou inhibíciou steroidogenézy azolmi. U pacientov užívajúcich kortikosteroidy môže s vorikonazolom súvisiaca CYP3A4 inhibícia ich metabolizmu viesť k nadmernému množstvu kortikosteroidov a supresii nadobličiek (pozri časť 4.5). U pacientov dostávajúcich vorikonazol súbežne s kortikosteroidmi bol tiež hlásený Cushingov syndróm s následnou insuficienciou nadobličiek alebo bez nej.

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

Dlhodobá liečba

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

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

Neinfekčná periostitída so zvýšenými hladinami fluoridu a alkalickú fosfatázu boli hlásené u pacientov s transplantátmi. Ak sa u pacienta vyvíja bolesť kostí a rádiologické nálezy sú kompatibilné s periostitídou, má sa zvážiť ukončenie liečby vorikonazolom po konzultácii s viacerými špecialistami (pozri časť 4.8).

Nežiaduce účinky na zrak

Boli hlásené dlhotrvajúce nežiaduce účinky na zrak, vrátane zahmleného videnia, optickej neuritídy a papiloedému (pozri časť 4.8).

Nežiaduce účinky na obličky

U ťažko 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 ku zníženiu renálnych funkcií (pozri časť 4.8).

Monitorovanie renálnych funkcií

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

Monitorovanie funkcií pankreasu

Pacienti, najmä deti, s rizikovými faktormi vzniku akútnej pankreatitídy (napr. nedávna chemoterapia, transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT)) majú byť počas liečby vorikonazolom 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 neboli stanovené (pozri časti 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikovaný u pediatrických pacientov vo veku 2 roky alebo starších. V pediatrickej populácii sa pozorovala vyššia frekvencia zvýšenia hladín pečenejých 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 SCC)*
Frekvencia výskytu fototoxických reakcií je vyššia v pediatrickej populácii. Keďže sa hlásil vývoj smerom k SCC, v tejto populácii pacientov sa vyžadujú prísne opatrenia na fotoprotekciu. U detí, u ktorých sa objavia poškodenia spôsobené vplyvom slnečného žiarenia, ako sú napr.

lentigá alebo pehy, sa odporúča vyhýbanie sa slnku a dermatologické sledovanie, dokonca aj po ukončení liečby.

Profylaxia

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

Fenytoín (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

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

Efavirenz (induktor CYP450; substrát a inhibítor CYP3A4)

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

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibitory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

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

Rifabutín (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4)

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

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

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

Metadón (substrát CYP3A4)

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

Krátkodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Dlhodobó účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP 2C19 a CYP3A4)

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

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 88,74 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 4,44 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka tohto lieku pre dospelú osobu zodpovedá 18,64 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Voriconazole SaneXcel je považovaný za liek s vysokým obsahom sodíka. Musí sa to vziať do úvahy najmä u pacientov na diéte s nízkym obsahom soli.

Hydroxypropylbetadex

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

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou renálnou dysfunkciou sa môže vyskytnúť akumulácia cyklodextrínov.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Ak nie je špecifikované inak, interakčné štúdie sa uskutočnili u zdravých dospelých mužov, s opakovaným dávkovaním perorálneho vorikonazolu 200 mg dvakrát denne až do rovnovážneho stavu. Tieto výsledky sú dôležité pre iné populácie pacientov a iné cesty podania.

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

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi vorikonazolom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (jedenkrát denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a neurčené ako „ND“). Smer šípky pre každý farmakokinetický parameter je založený na 90 % intervale spoľahlivosti pomeru geometrických priemerov, ktorý je v rozmedzí ($\leftrightarrow$), nižšie ($\downarrow$) alebo vyššie ($\uparrow$) ako interval 80 – 125 %. Hviezdička (*) naznačuje obojsmernú interakciu. AUC_t , AUC_t a $AUC_{0-\infty}$ predstavuje plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna. Interakcie v tabuľke sú uvedené v nasledovnom poradí: kontraindikácie, tie ktoré vyžadujú úpravu dávky a starostlivé klinické a/alebo biologické sledovanie a nakoniec tie, ktoré nepredstavujú významnú farmakokinetickú interakciu, ale môžu byť klinicky významné v tejto terapeutickej oblasti.

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Astemizol, cisaprid, pimoqid, chinidín, terfenadín a ivabradín [<i>substráty CYP3A4</i>]	Zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty (zahŕňajú okrem iného: fenobarbital, mefobarbital) [<i>silné induktory CYP450</i>]	Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Efavirenz (nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy) [<i>induktor CYP450; CYP3A4 inhibitor a substrát</i>] Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 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 časť 4.2 a 4.4).
Námel'ové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [<i>substráty CYP3A4</i>]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námel'ových alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Lurazidón [<i>substrát CYP3A4</i>]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Naloxegol [<i>substrát CYP3A4</i>]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie naloxegolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	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 sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť na 5 mg/kg intravenózne BID alebo z 200 mg na 350 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg) (pozri časť 4.2). Pri súbežnom podávaní s vorikonazolom sa odporúča starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich účinkov rifabutínu (napr. uveitída).
Rifampicín (600 mg QD) [<i>silný induktor CYP450</i>]	Vorikonazol C _{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 96 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Ritonavir (inhibitor proteázy) [<i>silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4</i>] Vysoká dávka (400 mg BID) Nízka dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C _{max} a AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 82 % Ritonavir C _{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC _τ ↓ 13 % Vorikonazol C _{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 39 %	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a vyššie BID) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežnému podávaniu vorikonazolu a nízkej dávky ritonaviru (100 mg BID) sa treba vyhýbať, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta odôvodní použitie vorikonazolu.
Ľubovník bodkovaný [<i>induktor CYP450; induktor P-gp</i>] 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Vorikonazol AUC _{0-∞} ↓ 59 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Tolvaptán [<i>substrát CYP3A</i>]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie tolvaptánu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Liek [Mechanizmus interakcie]	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.
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.
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 sa treba 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 i.v. BID alebo z 200 mg na 400 mg perorálne BID, (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg) (pozri časť 4.2).
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44 % Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51 %	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovirom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu.
Glasdegib [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie glasdegibu a zvyšuje riziko predĺženia QTc, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG (pozri časť 4.4).

Liek [Mechanizmus interakcie]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Inhibítory tyrozínkinázy (zahŕňajú okrem iného: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa redukcia dávky inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Antikoagulanty Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) [substrát CYP2C9] Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenprokumon, acenokumarol) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času, hoci táto interakcia sa neskúmala táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa starostlivé sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulantov sa má podľa toho upraviť.
Ivakaftor [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru a tak aj riziko zvýšených nežiaducich účinkov, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa zníženie dávky ivakaftoru.
Benzodiazepíny [substráty CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v., jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného: triazolam, alprazolam)	V nezávislej publikovanej štúdii, AUC _{0-∞} 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 benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účink, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Imunosupresíva [<i>substráty CYP3A4</i>] Sirolimus (2 mg jednorazová dávka) Everolimus [<i>tiež substrát P-gp</i>]	V nezávislej publikovanej štúdii, Sirolimus $C_{\max}$ ↑ 6,6-násobne Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-násobne Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu a sirolimu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, keďže sa predpokladá, že vorikonazol významne zvyšuje koncentrácie everolimu (pozri časť 4.4).
Cyklosporín (u stabilizovaných príjemcov transplantovanej obličky užívajúcich chronickú cyklosporínovú liečbu)	Cyklosporín $C_{\max}$ ↑ 13 % Cyklosporín AUC_t ↑ 70 %	Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených cyklosporínom sa odporúča, aby sa dávka cyklosporínu znížila na polovicu a hladina cyklosporínu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny cyklosporínu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>
Takrolimus (0,1 mg/kg jednorazová dávka)	Takrolimus $C_{\max}$ ↑ 117 % Takrolimus AUC_t ↑ 221 %	Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených takrolimom sa odporúča, aby sa dávka takrolimu znížila na tretinu pôvodnej dávky a hladina takrolimu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny takrolimu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny takrolimu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>
Dlhodobo pôsobiace opiáty [<i>substráty CYP3A4</i>] Oxykodón (10 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Oxykodón $C_{\max}$ ↑ 1,7-násobne Oxykodón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-násobne	Je potrebné zvážiť zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobo pôsobiacich opiátov metabolizovaných CYP3A4 (napr. hydrokodón). Môže byť nevyhnutné časté sledovanie nežiaducich účinkov spojených s opiátmi.

Liek [Mechanizmus interakcie]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Metadón (32 – 100 mg QD) [substrát CYP3A4]	R-metadón (aktívny) C_{max} ↑ 31 % R-metadón (aktívny) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadón C_{max} ↑ 65 % S-metadón AUC_{τ} ↑ 103 %	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojených s metadónom, vrátane predĺženia QTc. Môže byť potrebné zníženie dávky metadónu.
Nesteroidové antiflogistiká (NSA) [substráty CYP2C9]		
Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka)	S-Ibuprofén C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofén $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojenej s NSA. Môže byť potrebné zníženie dávky NSA.
Diklofenak (50 mg jednorazová dávka)	Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41 % Iné inhibítory protónovej pumpy, ktoré sú substrátmi CYP2C19, môžu byť tiež inhibované vorikonazolom a môžu mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov.	Neodporúča sa úprava dávky vorikonazolu. Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov užívajúcich dávky omeprazolu 40 mg alebo vyššie sa odporúča znížiť dávku omeprazolu na polovicu.
Perorálne kontraceptíva* [substrát CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretisterón/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Etinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisterón C_{max} ↑ 15 % Noretisterón AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Okrem nežiaducich účinkov spojených s vorikonazolom sa odporúča sledovanie aj nežiaducich reakcií spojených s perorálnymi kontraceptívami.
Krátkodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, so súbežným naloxonom)	V nezávislej publikovanej štúdii, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krát	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo pôsobiacich opiátov s podobnou štruktúrou ako alfentanil a metabolizovaných CYP3A4 (napr. sufentanil). Odporúča sa rozšírené a časté sledovanie respiračnej depresie a iných nežiaducich účinkov súvisiacich s opiátmi.
Fentanyl (5 µg/kg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krát	
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.

Liek [Mechanizmus interakcie]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Sulfonfylmočoviny (zahŕňajú okrem iného: tolbutamid, glipizid, glyburid) [substráty CYP2C9]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie sulfonfylmočovín a spôsobuje hypoglykémiu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa starostlivé sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonfylmočovín.
Alkaloidy z rodu <i>Vinca</i> (zahŕňajú okrem iného: vinkristín a vinblastín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie alkaloidov z rodu <i>Vinca</i> a vedie k neurotoxicite, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alkaloidov z rodu <i>Vinca</i> .
Iné inhibítory HIV proteázy (zahŕňajú okrem iného: sakvinavir, amprenavir a nelfinavir)* [substráty a inhibítory CYP3A4]	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibítorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	Starostlivé sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo nedostatočnej účinnosti a môže byť potrebná úprava dávky.
Iné nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* [substráty CYP3A4, inhibítory alebo indukory 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 nedostatočnej účinnosti a môže byť potrebná úprava dávky.
Tretinoín [substrát CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (<i>pseudotumor cerebri</i> , hyperkalcémia), hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa úprava dávkovania tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení.
Cimetidín (400 mg BID) [nešpecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Žiadna úprava dávky
Digoxín (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Makrolidové antibiotiká Erytromycín (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azitromycín (500 mg QD)	 Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	 Žiadna úprava dávky

Liek [Mechanizmus interakcie]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Mykofenolová kyselina $C_{max} \leftrightarrow$ Mykofenolová kyselina $AUC_t \leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [substrát CYP3A4]	Prednizolón $C_{max} \uparrow 11 \%$ Prednizolón $AUC_{0-\infty} \uparrow 34 \%$	Žiadna úprava dávky. Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas liečby vorikonazolom aj po jej ukončení dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.4).
Ranitidín (150 mg BID) [zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C_{max} a $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
Flukloxacilín [induktor CYP450]	Boli hlásené výrazne znížené koncentrácie vorikonazolu v plazme.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s flukloxacilínom, monitorujte možnú stratu účinku vorikonazolu (napr. terapeutickým monitorovaním lieku); prípadne môže byť potrebné zvýšiť dávku vorikonazolu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Adekvátne údaje o používaní vorikonazolu počas gravidity nie sú k dispozícii.

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

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

Ženy vo fertilnom veku

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

Dojčenie

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

Fertilita

V 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 percepcie a/alebo fotofóbie. Pacienti sa musia vyhnúť potenciálne riskantným činnostiam, ako je vedenie motorového vozidla alebo obsluha strojov, pokiaľ pociťujú uvedené príznaky.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami boli poruchy zraku, pyrexia, vyrážka, vracanie, nauzea, hnačka, bolesť hlavy, periférny edém, abnormálne výsledky hepatálnych funkčných testov, respiračná tiesň a abdominálna bolesť.

Závažnosť týchto nežiaducich účinkov bola vo všeobecnosti mierneho až stredne závažného stupňa. Nezistili sa žiadne klinicky 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 účinky bez ohľadu na kauzalitu a ich frekvencie výskytu získané od 1 873 dospelých pacientov zo súhrnných terapeutických (1 603) a profylaktických (270) štúdií zoradené podľa tried orgánových systémov.

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

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

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov dostávajúcich vorikonazol:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		sinusitída	pseudomembranózna kolitída		
Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		skvamocelulárny karcinóm (SCC) (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	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	anafylaktoidná reakcia	
Poruchy endokrinného systému			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	periférny edém	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia			
Psychické poruchy		depresia, halucinácie, úzkosť, insomnie, agitovanosť, stav zmätenosti			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	záchvat, synkopa, tremor, hypertónia ³ , parestézia, somnolencia, závrat	edém mozgu, encefalopatia ⁴ , extrapyramidálna porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypestézia, dysgeúzia	hepatálna encefalopatia, Guillainov-Barrého syndróm, nystagmus	
Poruchy oka	porucha zraku ⁶	krvácanie do sietnice	porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrakového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labirintu			hypoakúzia, vertigo, tinitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		supraventrikulárna arytmia, tachykardia, bradykardia	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, supraventrikulárna tachykardia	<i>torsades de pointes</i> , kompletná atrioventrikulárna blokáda, blokáda ramienka, nodálny rytmus	
Poruchy ciev		hypotenzia, flebitída	tromboflebitída, lymfangitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	respiračná tieseň ⁹	syndróm akútnej respiračnej tiesne, pľúcny edém			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	cheilitída, dyspepsia, zápcha, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, glositída		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky hepatálnych funkčných testov	žltacka, cholestatická žltacka, hepatitída ¹⁰	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	exfoliatívna dermatitída, alopécia, makulopapulózna vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevensov- Johnsonov syndróm ⁸ , purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulózna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém	toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfyria, multiformný erytém, psoriáza, výsyp zapríčinený liekom	kožný lupus erythematosus*, pehy*, lentigo*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	artritída, periostitída*,**		
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne zlyhanie obličiek, hematúria	nekróza renálnych tubulov, proteinúria, nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	bolesť na hrudi, 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 účinky identifikované po uvedení lieku na trh.

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

¹ Zahrňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

² Zahrňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³ Zahrňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

⁴ Zahrňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵ Zahrňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶ Pozri odsek „Poruchy zraku“ v časti 4.8.

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

⁸ Pozri časť 4.4.

⁹ Zahrňa dyspnoe a dyspnoe pri námahe.

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

¹¹ Zahrňa periorbitálny edém, edém pery a edém úst.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy zraku

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

Kožné reakcie

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

Ak sa u pacienta vyvinie vyrážka, treba ju dôkladne monitorovať a vorikonazol vysadiť, ak kožné lézie progredujú. Fotosenzitívne reakcie, ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza, sa objavili hlavne počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

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

Hepatálne funkčné testy

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

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

Reakcie súvisiace s infúziou

U zdravých osôb sa počas infúzie intravenózne formy vorikonazolu objavili anafylaktoidné reakcie vrátane začervenania kože, horúčky, potenia, tachykardie, tlak na hrudníku, dyspnoe, mdloby, nauzey, pruritu a vyrážky. Príznaky sa objavili ihneď po začatí 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 % pacientov verzus 39,6 % pacientov v skupine s itraconazolom. Hepatálne NÚ vzniknuté počas liečby viedli k trvalému vysadeniu skúšaného lieku u 50 pacientov (21,4 %) liečených vorikonazolom a u 18 pacientov (7,1 %) liečených itraconazolom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí používali vorikonazol na profylaktické (183) a terapeutické účely (105) v klinických skúšaniach. Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala aj u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v rámci programov použitia lieku zo súcitu (*compassionate use programme*). Celkovo bol bezpečnostný profil vorikonazolu v pediatrickej populácii podobný ako u dospelých. U pediatrických pacientov sa však ako nežiaduca udalosť v klinických skúšaniach častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v porovnaní s dospelými (zvýšenie transamináz u 14,2 % pediatrických pacientov v porovnaní s 5,3 % dospelých). Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že v pediatrickej populácii by mohol byť vyšší výskyt kožných reakcií (zvlášť erytému) v porovnaní s dospelými. U 22 pacientov mladších ako 2 roky, ktorí dostávali vorikonazol v programe použitia lieku zo súcitu, boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky (u ktorých súvislosť s vorikonazolom sa nedala vylúčiť): fotosenzitívna reakcia (1), arytmia (1), pankreatitída (1), zvýšený bilirubín v krvi (1), zvýšené pečeňové enzýmy (1), vyrážka (1) a opuch zrakovej papily (1). Po uvedení lieku na trh sa objavili hlásenia o výskyte pankreatitídy u pediatrických pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Antidotum vorikonazolu nie je známe.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Hlavný spôsob účinku vorikonazolu spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanou mykotickým cytochrómom P-450, nevyhnutného kroku v biosyntéze mykotického ergosterolu. Kumulácia 14-alfa-metylsterolov koreluje s následným nedostatkom ergosterolu v membráne mykotických buniek a môže byť zodpovedná za antimykotickú aktivitu vorikonazolu. Ukázalo sa, že vorikonazol je selektívnejší pre mykotické enzýmy cytochrómu P-450 než rôzne enzýmové systémy cytochrómu P-450 cicavcov.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

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

Hraničné hodnoty

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

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

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

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

Klinické skúsenosti

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

Infekcie spôsobené hubami *Aspergillus* – účinnosť u pacientov s aspergilózou so zlou prognózou

Vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu aktivitu voči rodu *Aspergillus*. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdií s 227 imunokomprimovanými pacientami liečenými 12 týždňov sa preukázal prínos (účinnosť a prežívanie) vorikonazolu oproti konvenčnej liečbe amfotericínom B na primárnu liečbu akútnej invazívnej aspergilózy. Vorikonazol sa podával intravenózne so začiatočnou dávkou 6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín s následnou udržiavacou dávkou 4 mg/kg každých 12 hodín minimálne počas 7 dní. Potom sa mohlo prejsť na perorálnu liečbu s dávkou 200 mg každých 12 hodín. Stredná dĺžka trvania intravenózne liečby vorikonazolom bola 10 dní (v rozmedzí 2 – 85 dní). Po intravenózne liečbe vorikonazolom, stredná dĺžka trvania perorálnej liečby vorikonazolom bola 76 dní (v rozmedzí 2 – 232 dní).

Dostatočná globálna odpoveď (kompletný alebo čiastočný 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 štatisticky signifikantne vyšší oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantný prínos bol dokázaný v prospech vorikonazolu aj pre časový interval po smrť a časový interval po prerušenie liečby z dôvodu toxicity.

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

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

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

Účinnosť vorikonazolu v porovnaní s dávkovacou schémou amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu v primárnej liečbe kandidémie bola preukázaná v otvorenej porovnávacej štúdií. Do štúdie bolo zaradených tristosedemdesiat pacientov bez neutropénie (vo veku nad 12 rokov) so zdokumentovanou kandidémiou, z ktorých 248 bolo liečených vorikonazolom. Deväť osôb v skupine s vorikonazolom a 5 v skupine s amfotericínom B s následným podávaním flukonazolu malo tiež mykologicky dokázanú infekciu v hlbokých tkanivách. Pacienti so zlyhaním obličiek boli vyradení z tejto štúdie. Stredná dĺžka liečby bola 15 dní v oboch liečebných skupinách. V primárnej analýze bola úspešná odpoveď na základe posúdenia Komisiou na kontrolu údajov (*Data Review Committee*, DRC), zaslepenou voči liečbe použitej v štúdií, definovaná ako vyliečenie/zlepšenie všetkých klinických prejavov a príznakov infekcie s eradikáciou *Candidy* z krvi a infikovaných miest v hlbokých tkanivách 12 týždňov po ukončení liečby (*end of therapy*, EOT). 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 skupinách.

V sekundárnej analýze, ktorá využívala posúdenia DRC v najneskôr hodnotiteľnom časovom bode (EOT alebo 2, 6 alebo 12 týždňov po EOT), bol výskyt úspešnej odpovede pri vorikonazole 65 % a pri dávkovacej schéme amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu 71 %. Posúdenie úspešného výsledku skúšajúcim v každom z týchto časových bodov ukazuje nasledujúca tabuľka.

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

Závažná refraktérna infekcia spôsobená hubami *Candida*

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

Infekcie spôsobené hubami *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledujúcim vzácnym mykotickým patogénom:

Scedosporium spp.: Úspešná odpoveď na liečbu vorikonazolom sa pozorovala u 16 (6 s kompletnou odpoveďou, 10 s čiastočnou odpoveďou) z 28 pacientov s infekciou *S. apiospermum* a u 2 (obaja s čiastočnou 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 kompletnou, 4 s čiastočnou odpoveďou) zo 17 pacientov bolo úspešne liečených vorikonazolom. Z uvedených 7 pacientov mali 3 očné infekcie, 1 sinusovú (dutiny) a 3 diseminovanú infekciu. Ďalší 4 pacienti s fuzariózou mali infekciu vyvolanú niekoľkými patogénmi; 2 z nich sa vyliečili.

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

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

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

Cieľové ukazovatele štúdie	Vorikonazol N = 224	Itraconazol N = 241	Rozdiel v podieloch a 95 % interval spôľahlivosti (IS)	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**
Ukončených aspoň 100 dní profylaxie skúšaným liekom	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %; 23,5 %)	0,0015

Pacienti s prežívaním do 180. dňa	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %; 7,4 %)	0,9107
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI do 180. dňa	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %; 1,6 %)	0,5390
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI do 100. dňa	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %; 1,3 %)	0,4589
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI počas používania skúšaného lieku	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %; 0,2 %)	0,0813

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

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

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

AML

Cieľové ukazovatele štúdie	Vorikonazol (N = 98)	Itrakonazol (N = 109)	Rozdiel v podieloch a 95 % interval spoľahlivosti (IS)
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 neinferiorita

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

Myeloablatívne prípravné režimy

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

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

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

Vorikonazol ako sekundárna profylaxia sa skúmal v otvorenej, nekomparatívnej, multicentrickej štúdii dospelých pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT s predchádzajúcou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola miera výskytu dokázanej alebo pravdepodobnej IFI počas prvého roka po HSCT. Skupina MITT zahŕňala 40 pacientov s predchádzajúcou IFI vrátane 31 pacientov s aspergilózou, 5 pacientov s kandidózou a 4 pacientov s inou IFI. Medián dĺžky trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 95,5 dní. Dokázané alebo pravdepodobné IFI sa objavili u 7,5 % (3/40) pacientov počas prvého roka po HSCT vrátane jednej kandidémie, jednej mykózy vyvolanej rodom *Scedosporium* (v oboch prípadoch išlo

o relapsy predchádzajúcej IFI) a jednej zygomykózy. Miera prežívania v 180. dni bola 80,0 % (32/40) a v 1. roku bola 70,0 % (28/40).

Dĺžka liečby

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

Pediatrická populácia

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

Klinické štúdie zamerané na skúmanie QTc intervalu

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná farmakokinetická charakteristika

Farmakokinetika vorikonazolu bola stanovená u zdravých osôb, 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, tzn. rýchla a takmer úplná absorpcia, akumulácia a nelineárna farmakokinetika, v súlade s hodnotami zistenými u zdravých osôb.

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 intravenóznej 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 intravenóznej dávke 4 mg/kg. Pri dodržaní odporúčaných režimov podávania nasycovacích intravenózných alebo perorálnych dávok sa dosiahnu plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu počas prvých 24 hodín. Bez začiatočného dávkovania sa u väčšiny osôb rovnovážny stav koncentrácií vorikonazolu v plazme pri dvoch dávkach denne dosiahne na 6.deň.

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

Dlhodobé používanie intravenózne liečby má v súčasnosti neznáme bezpečnostné riziko z dôvodu použitia iného rozpúšťadla ako v referenčnom lieku.

Absorpcia

Vorikonazol sa absorbuje rýchlo a takmer úplne po perorálnom podaní, pričom maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu 1 – 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť vorikonazolu pri perorálnom podaní sa odhaduje na 96 %. Pri opakovaných dávkach vorikonazolu spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku dochádza k redukcii C_{max} a AUC_{τ} o 34 %, resp. o 24 %. Absorpciu vorikonazolu neovplyvňuje zmena pH v žalúdku.

Distribúcia

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

Vzorky cerebrospinálneho moku od 8 pacientov získané v programe použitia lieku zo súcitu 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 čerochov je prevalencia slabých metabolizérov 3 – 5 %. Štúdie vykonané u kaukazských a japonských zdravých osôb ukázali, že slabí metabolizéri majú v priemere 4-násobne vyššiu expozíciu (AUC_{τ}) vorikonazolu v porovnaní s homozygotnými extenzívnymi metabolizérmi.

Osoby, ktoré sú heterozygotní extenzívni metabolizéri majú zase v priemere 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu než homozygotní extenzívni metabolizéri.

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

Eliminácia

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

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

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

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Pohlavie

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

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

dávkovanie na základe pohlavia.

Staršie osoby

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu zdravým starším mužom (≥ 65 rokov) boli $C_{\max}$ a AUC_{τ} o 61 %, resp. o 86 % vyššie 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_{τ} .

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

Pediatrická populácia

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

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

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

Expozície vorikonazolu u väčšiny dospievajúcich pacientov boli porovnateľné s expozíciami u dospelých, u ktorých sa použili tie isté dávkovacie režimy. Nižšia expozícia vorikonazolu sa však pozorovala u niektorých mladých dospievajúcich s nízkou telesnou hmotnosťou v porovnaní s dospelými. Je pravdepodobné, že metabolizmus vorikonazolu u týchto osôb môže byť viac podobný metabolizmu u detí ako u dospievajúcich/dospelých. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy 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

U pacientov s normálnou funkciou obličiek má farmakokinetický profil hydroxypropylbetadexu, zložka intravenózneho vorikonazolu, krátky biologický polčas 1 až 2 hodiny a nevykazuje žiadnu akumuláciu po nasledujúcich denných dávkach. U zdravých osôb a u pacientov s miernou až závažnou renálnou insuficienciou sa väčšina (> 85 %) z 8 g dávky hydroxypropylbetadexu vylúči močom. U osôb s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa hodnoty polčasu oproti normálnym hodnotám zvýšili približne dvojnásobne, štvornásobne a šesťnásobne. U týchto pacientov môžu následné infúzie viesť k akumulácii hydroxypropylbetadexu až do dosiahnutia rovnovážneho stavu. Hydroxypropylbetadex sa odstraňuje hemodialýzou s klírensom $37,5 \pm 24$ ml/min.

Porucha funkcie pečene

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC_t o 233 % vyššia u osôb s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha) v porovnaní so zdravými osobami. Porucha funkcie pečene neovplyvnila väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Predklinické údaje testovania toxicity intravenózneho vehikula SBECD po opakovanom podávaní odhalili jeho hlavné účinky, ktorými sú vakuolizácia epitelu v močových cestách a aktivácia makrofágov v pečeni a pľúcach. Vzhľadom na pozitívny výsledok GPMT testu (*guinea pig maximisation test*), je potrebné pri predpisovaní intravenózne formy uviesť si jeho potenciál precitlivenosti. Štandardné štúdie genotoxicity a reprodukčnej toxicity s pomocnou látkou SBECD neodhalili žiadne riziko pre ľudí. Štúdie karcinogénneho potenciálu SBECD sa nevykonali. Bolo dokázané, že nečistota nachádzajúca sa v SBECD pôsobí ako alkylačný mutagén, ktorý vykazuje karcinogénny efekt u potkanov. Túto nečistotu treba považovať za látku s karcinogénnym potenciálom pre ľudí. Vzhľadom na tieto údaje by intravenózna liečba nemala trvať dlhšie ako 6 mesiacov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylbetadex
chlorid sodný
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Vak treba skontrolovať a uistiť sa, že infúzia je dokončená.

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

Krvné deriváty a krátkodobu podávané infúzie koncentrovaných roztokov elektrolytov: poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalcémia, sa majú upraviť pred začatím liečby vorikonazolom (pozri časti 4.2 a 4.4). Voriconazole SaneXcel sa nesmie podávať súbežne so žiadnym krvným derivátom alebo s akoukoľvek krátkodobu podávanou infúziou koncentrovaných roztokov elektrolytov, dokonca ani vtedy, keď obe infúzie tečú v samostatných infúzných súpravách.

Totálna parenterálna výživa: Totálna parenterálna výživa (*total parenteral nutrition*, TPN) sa *nemusi* prerušiť, keď je predpísaná s Voriconazole SaneXcel, ale má sa podávať samostatnou infúznou súpravou. Ak sa táto infúzia podáva cez viaclúmenový katéter, TPN je potrebné podávať cez iný vstup, ako sa používa pre Voriconazole SaneXcel. Voriconazole SaneXcel sa nesmie riediť so 4,2 % infúznym roztokom hydrogenuhličitanu 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

3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 72 hodín pri teplote 25 °C a pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný liek musí použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C (v chladničke), pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľka obsahuje 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Prášok sa rekonštituuje buď s 19 ml vody na injekcie alebo s 19 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa získal extrahovateľný objem 20 ml číreho koncentrátu obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu. Injekčnú liekovku Voriconazole SaneXcel zlikvidujte, ak vákuum nenaťahuje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky. Odporúča sa používať štandardnú (nie automatickú) 20 ml injekčnú striekačku, aby sa zaistilo pridanie presného množstva (19,0 ml) vody na injekcie alebo infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Tento liek je určený len na jednorazové použitie a všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Používajte iba číre roztoky bez častíc.

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

Požadované objemy koncentrátu Voriconazole SaneXcel 10 mg/ml

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

Rekonštituovaný roztok sa môže nariediť:

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

so zloženým intravenóznym infúznym roztokom mliečnanu sodného,

s intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a Ringerovho roztoku s mliečnanom sodným,

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

s intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy,

s intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy v 20 mEq (mmol) chloridu draselného,

s intravenóznym infúznym roztokom 0,45 % chloridu sodného,

s injekčným roztokom 5 % glukózy a 0,9 % chloridu sodného.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

J.J. Bishop Health a.s.

Rybná 682/14, Staré Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0438/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025