

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Noridem 200 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.

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

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka obsahuje 217,6 mg sodíka.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3 200 mg cyklodextrínu.

Úplny zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Liečba invazívnej aspergilózy.

Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.

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

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

Liečba

Dospelí

Liečba sa musí začať nasycovacou dávkou buď intravenóznym alebo perorálnym vorikonazolom, aby sa prvý deň dosiahli plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu. Vysoká biologická dostupnosť (96 %, pozri časť 5.2) po perorálnom podaní umožňuje prechod z intravenózneho aplikácie na perorálnu, ak je to klinicky indikované.

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

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

Dĺžka trvania liečby

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

Úprava dávky (dospelí)

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

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

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

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

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

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

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

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

Poznámka: Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 26 imunokompromitovaných dospelávajúcich 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 dospelávajúci (vo veku od 12 do 14 rokov a ≥ 50 kg; od 15 do 17 rokov bez ohľadu na telesnú hmotnosť)

Vorikonazol sa má dávkovať ako u dospelých.

Úprava dávkovania u detí [2 až < 12 rokov] a mladých dospelávajúcich 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 nedostatočnosťou pečene alebo obličiek sa neskúmalo (pozri časti 4.8 a 5.2).

Profylaxia u dospelých a detí

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

Dávkovanie

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

Dĺžka trvania profylaxie

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

Používanie vorikonazolu v profylaxii viac ako 180 dní (6 mesiacov) vyžaduje dôkladné zhodnotenie pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.1).

Nasledujúce pokyny platia pre liečbu, ako aj pre profylaxiu

Úprava dávkovania

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

Úpravy dávkovania v prípade súbežného podávania

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

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

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Intravenózne vehikulum, SBECD, je hemodialyzované s klírensom 55 ml/min.

Porucha funkcie pečene

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

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

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

Liečba vorikonazolom sa spája so zvýšenými hodnotami funkčných testov pečene a klinickými prejavmi poškodenia pečene, ako je žltacka, preto sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže podávať len v tom prípade, keď prínos pre pacienta preváži potenciálne riziko. Pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene treba dôkladne sledovať na liekovú toxicitu (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Voriconazole Noridem u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Pred podávaním vo forme intravenózneho infúzie sa Voriconazole Noridem musí rekonštituovať a nariediť. Liek nie je určený na podanie vo forme bolusovej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie so substrátmi CYP3A4, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, chinidínom alebo ivabradínom, pretože zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu spôsobiť predĺženie QTc intervalu a zriedkavý výskyt arytmií 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, pre nižšie dávky pozri v časti 4.4).

Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (400 mg a viac dvakrát denne), lebo ritonavir pri tejto dávke významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu u zdravých 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 je vorikonazol, významne zvyšujú plazmatické koncentrácie tolvaptánu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu s lurazidónom, pretože významné zvýšenie expozície lurazidónu má potenciál pre závažné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s venetoklaxom na začiatku podávania venetoklaxu 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 lieku Voriconazole Noridem pacientom s hypersenzitivitou na iné azoly (pozri tiež časť 4.8).

Dĺžka liečby

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

Kardiovaskulárny systém

Vorikonazol bol spájaný s predĺžením QTc intervalu. U pacientov liečených vorikonazolom, u ktorých boli prítomné rizikové faktory, ako napr. kardiotoxická chemoterapia v anamnéze, kardiomyopatia, hypokaliémia a súbežne boli liečení liekmi, ktoré k týmto stavom mohli prispieť, sa vyskytli zriedkavé prípady *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 hypokalcémia sa majú monitorovať a upravovať, ak je to potrebné, pred začatím alebo počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.2). U zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná štúdia, ktorá skúmala vplyv jednotlivých dávok vorikonazolu až po štvornásobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U 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 symptómov treba zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Hepatotoxicita

V klinických skúšaní sa počas liečby vorikonazolom vyskytli prípady závažných pečenejších reakcií (vrátane klinickej hepatitídy, cholestázy a fulminantného zlyhávania pečene vrátane úmrtí). Prípady pečenejších reakcií sa zaznamenali primárne u pacientov s ťažkým základným ochorením (prevažne hematologické malignity). Prechodné pečenejšie 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).

Sledovanie funkcie pečene

U pacientov liečených liekom Voriconazole Noridem treba dôkladne monitorovať výskyt hepatotoxicity. Klinický manažment má zahŕňať laboratórne vyhodnocovanie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby liekom Voriconazole Noridem a minimálne raz týždenne počas prvého mesiaca liečby. Dĺžka liečby má byť čo najkratšia: 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 vo funkčných testoch pečene.

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

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- Fototoxicita
Používanie lieku Voriconazole Noridem 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 liekom Voriconazole Noridem vyhýbali expozícii priamemu slnečnému žiareniu 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)
U niektorých pacientov s hlásenými fototoxickými reakciami, bol počas liečby hlásený skvamocelulárny karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby). Ak sa objaví fototoxická reakcia, má sa uskutočniť konzultácia s viacerými odborníkmi, má sa zvážiť ukončenie liečby liekom Voriconazole Noridem a použitie alternatívnych antimykotík a pacienta treba poslať k dermatológovi. Ak sa v používaní lieku Voriconazole Noridem pokračuje, má sa systematicky a pravidelne vykonávať dermatologické vyhodnocovanie, aby sa umožnila včasná detekcia a manažment premalígných lézií. Ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamocelulárny karcinóm kože, Voriconazole Noridem sa musí ukončiť (pozri nižšie časť Dlhodobá liečba).
- Závažné kožné nežiaduce reakcie
Pri použití vorikonazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V prípade výskytu vyrážky musí byť pacient dôsledne sledovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba liekom Voriconazole Noridem ukončiť.

Nežiaduce udalosti týkajúce sa nadobličiek

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

U pacientov dlhodobo liečených vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov) je potrebné starostlivo sledovať dysfunkciu kôry nadobličiek počas liečby aj po ukončení liečby vorikonazolom (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy a príznaky Cushingovho syndrómu alebo nedostatočnosti nadobličiek.

Dlhodobá liečba

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

V súvislosti s dlhodobou liečbou liekom Voriconazole Noridem bol hlásený skvamocelulárny karcinóm kože (SCC) (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby).

Neinfekčná periostitída so zvýšenými hladinami fluoridu a alkalickrej fosfatázy bola hlásená u pacientov s transplantátmi. Ak sa u pacienta vyvíja bolesť kostry a rádiologické nálezy sú kompatibilné s periostitídou, treba zvážiť ukončenie liečby liekom Voriconazole Noridem po konzultácii s viacerými špecialistami.

Nežiaduce účinky na zrak

Bolí hlásené dlhodobé nežiaduce účinky na zrak, vrátane zahmleného videnia, optickej neuritídy a papilloedému (pozri časť 4.8).

Nežiaduce účinky na obličky

U ťažko chorých pacientov sa počas liečby vorikonazolom pozorovalo akútne zlyhanie obličiek. Pacienti liečení liekom Voriconazole Noridem pravdepodobne súbežne užívali aj nefrotoxické lieky a zároveň trpeli ochoreniami potenciálne vedúcimi k zníženiu funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

Sledovanie funkcie obličiek

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

Sledovanie funkcie pankreasu

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky 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 pečenej enzýmov (pozri časť 4.8). Funkcia pečene sa musí sledovať ako u detí, tak aj u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s malabsorpciou a veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek môže byť biologická dostupnosť po perorálnom podaní obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane SCC)

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

Profylaxia

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

Fenytóin (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

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

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

Glasdegib (substrát CYP3A4)

Predpokladá sa, že súbežné podávanie vorikonazolu zvýši plazmatické koncentrácie glasdegibu a zvýši riziko predĺženia QTc intervalu (pozri časť 4.5). Ak sa súbežnému užívaniu nedá vyhnúť, odporúča sa časté monitorovanie EKG.

Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

Predpokladá sa, že súbežné podávanie vorikonazolu s inhibítormi tyrozínkinázy metabolizovanými CYP3A4 zvýši plazmatické koncentrácie inhibítora tyrozínkinázy a riziko nežiaducich reakcií. Ak sa

súbežnému užívaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.5).

Rifabutín (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450, inhibítor a substrát CYP3A4)

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

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, pretože sa očakáva, že vorikonazol signifikantne zvýši koncentrácie everolimu. V súčasnosti nie sú dostatočné údaje, ktoré by poskytovali odporúčania 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 reakcií spojených s opiátmi (vrátane dlhšieho obdobia sledovania respiračných funkcií).

Dlhodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibítor CYP2C9, CYP 2C19 a CYP3A4)

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

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje 217,6 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 10,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Cyklodextríny

Prášok na infúzny roztok obsahuje cyklodextríny (3 200 mg cyklodextrínov v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 160 mg/ml, ak je rekonstituovaný v 20 ml, pozri časti 2 a 6.1), ktoré môžu ovplyvniť vlastnosti (ako napríklad toxicitu) liečiva a iných liekov. Bezpečnostné aspekty cyklodextrínov boli zohľadnené počas vývoja a hodnotenia bezpečnosti lieku.

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, štúdie liekových interakcií sa uskutočnili so zdravými dospelými mužmi, s opakovaným dávkovaním perorálneho vorikonazolu 200 mg dvakrát denne až do rovnovážneho stavu. Tieto výsledky sú dôležité pre iné populácie pacientov a iné cesty podávania.

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

Tabuľka interakcií

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

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

Liek [Mechanizmus interakcie]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Astemizol, cisaprid, pimozid, chinidín, terfenadín a ivabradín [substráty CYP3A4]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsade de pointes</i> .	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Karbamazepín a dlhodobé pôsobiace barbituráty (zahŕňajú okrem iného fenobarbital a mefobarbital) [silné induktory CYP450]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, karbamazepín a dlhodobé pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Efavirenz (nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy) [induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]		
Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC _τ ↑ 44 % Vorikonazol C _{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 77 %	Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenz 400 mg QD alebo

Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %	vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.3). Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenu znížená na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).
Námeľové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného ergotamín a dihydroergotamín) [substráty CYP3A4]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námeľových alkaloidov a vedie k ergotizmu.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Lurazidón [substrát CYP3A4]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie naloxegolu.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Rifabutín [silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 350 mg BID)* 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutín C_{max} ↑ 195 % Rifabutín AUC_{τ} ↑ 331 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a rifabutínu sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť na 5 mg/kg intravenózne BID alebo z 200 mg na 350 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2). Pri súbežnom podávaní rifabutínu s vorikonazolom sa odporúča dôkladné sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií 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 vyhnúť, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta odôvodní použitie vorikonazolu.
Ľubovník bodkovaný <i>[induktor CYP450; induktor Pgp]</i> 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Tolvaptán <i>[substrát CYP3A]</i>	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie tolvaptánu.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Venetoklax <i>[substrát CYP3A]</i>	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu.	Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované na začiatku podávania venetoklaxu a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu (pozri časť 4.3). Počas stabilného denného dávkovania venetoklaxu je nutné znížiť dávku venetoklaxu podľa pokynov v informáciách pre predpisovanie venetoklaxu. Odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity.
Flukonazol (200 mg QD) <i>[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]</i>	Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol $C_{\max}$ ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Znížená dávka a/alebo frekvencia podávania vorikonazolu a flukonazolu, ktoré by odstránili tento účinok, sa nestanovili. Ak sa vorikonazol používa následne po flukonazole, odporúča sa sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s vorikonazolom.

Fenytoín [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoín $C_{\max}$ ↑ 67 % Fenytoín AUC_{τ} ↑ 81 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a fenytoínu sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos prevýši riziko. Odporúča sa dôkladné sledovanie plazmatických hladín fenytoínu. Fenytoín sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 5 mg/kg i.v. BID alebo z 200 mg na 400 mg perorálne BID (zo 100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2).
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 39 % Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonazol C_{12} ↓ 51 %	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovirom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu.
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.
Glasdegib [substrát CYP3A4]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie glasdegibu a zvyšuje riziko predĺženia QTc intervalu.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu, odporúča sa časté monitorovanie EKG (pozri časť 4.4).
Inhibítory tyrozínkinázy (zahŕňajú okrem iného axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib a ribociklib) [substráty CYP3A4]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy metabolizovaných CYP3A4.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu, odporúča sa zníženie dávky inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Antikoagulantia Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID)	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné.	Odporúča sa dôkladné sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a

<i>[substrát CYP2C9]</i> Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného fenprokumón a acenokumarol) <i>[substráty CYP2C9 a CYP3A4]</i>	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času.	dávka antikoagulancií sa má primerane upraviť.
Ivakaftor <i>[substrát CYP3A4]</i>	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru s rizikom zvýšených nežiaducich reakcií.	Odporúča sa zníženie dávky ivakaftoru.
Benzodiazepíny <i>[substráty CYP3A4]</i> Midazolam (0,05 mg/kg i.v. jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálna jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného triazolam a alprazolam)	V nezávislej publikovanej štúdii midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-násobok V nezávislej publikovanej štúdii midazolam C_{max} ↑ 3,8-násobok midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-násobok Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinok.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.
Imunosupresíva <i>[substráty CYP3A4]</i> Cyklosporín (u stabilizovaných príjemcov transplantovanej obličky užívajúcich chronickú cyklosporínovú liečbu) Everolimus <i>[substrát CYP3A4, substrát PgP]</i>	Cyklosporín C_{max} ↑ 13 % Cyklosporín AUC_t ↑ 70 % Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne významne	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 ukončení liečby vorikonazolom sa musia dôkladne sledovať hladiny cyklosporínu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u> Súbežné podávanie vorikonazolu a everolimu sa

Sirolimus (2 mg jednorazová dávka) Takrolimus (0,1 mg/kg jednorazová dávka)	zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu. V nezávislej publikovanej štúdií, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-krát Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krát Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_t ↑ 221 %	neodporúča, pretože sa očakáva, že vorikonazol významne zvýši koncentrácie everolimu (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie vorikonazolu a sirolimu je kontraindikované (pozri časť 4.3). 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 ukončení liečby vorikonazolom sa musia dôkladne sledovať hladiny takrolimu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>
Dlhodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4] Oxykodón (10 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdií, Oxykodón C_{max} ↑ 1,7-krát Oxykodón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krát	Je potrebné zvážiť zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobo pôsobiacich opiátov metabolizovaných CYP3A4 (napr. hydrokodón). Môže byť nevyhnutné časté sledovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi.
Metadón (32 – 100 mg QD) [substrát CYP3A4]	R-metadón (aktívny) C_{max} ↑ 31 % R-metadón (aktívny) AUC_t ↑47 % S-metadón C_{max} ↑ 65 % S-metadón AUC_t ↑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] Diklofenak (50 mg jednorazová dávka) Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka)	Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 % 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.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_t ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC_t ↑ 41 % Iné inhibitory protónovej pumpy, ktoré sú substrátmi	Neodporúča sa úprava dávky vorikonazolu. Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov užívajúcich dávky omeprazolu 40 mg alebo

	CYP2C19, môžu byť tiež inhibované vorikonazolom a môžu mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov	vyššie sa odporúča znížiť dávku omeprazolu na polovicu.
Perorálne kontraceptíva* [substrát CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretisterón/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Etinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisterón C_{max} ↑ 15 % Noretisterón AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Okrem nežiaducich reakcií spojených s vorikonazolom sa odporúča sledovanie aj nežiaducich reakcií spojených s perorálnymi kontraceptívami.
Krátkodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, so súbežným naloxónom) Fentanyl (5 µg/kg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krát V nezávislej publikovanej štúdii, fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krát	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo pôsobiacich opiátov s podobnou štruktúrou ako alfentanil a metabolizovaných CYP3A4 (napr. sufentanil). Odporúča sa rozšírené a časté sledovanie respiračnej depresie a iných nežiaducich reakcií súvisiacich s opiátmi.
Statíny (napr. lovastatín) [substráty CYP3A4]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4, čo môže viesť k rabdomyolýze.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, je potrebné zvážiť zníženie dávky statínu.
Sulfonylmočoviny (zahŕňajú okrem iného tolbutamid, glipizid a glyburid) [substráty CYP2C9]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie sulfonylmočovín a spôsobuje hypoglykémiu.	Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonylmočovín.
Alkaloidy z rodu <i>Vinca</i> (zahŕňajú okrem iného vinkristín a vinblastín) [substráty CYP3A4]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie alkaloidov z rodu <i>Vinca</i> a vedie k neurotoxícite.	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.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo nedostatočného účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Iné nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného delavirdín a nevirapín)*	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	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo nedostatočného účinku a môže byť potrebná úprava dávky.

<i>[substráty CYP3A4, inhibitory alebo induktory CYP450]</i>	naznačuje, že metabolizmus vorikonazolu môže byť indukovaný NNRTI.	
Tretinoín <i>[substrát CYP3A4]</i>	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol môže zvýšiť koncentrácie tretinoínu a zvýšiť riziko nežiadúcich reakcií (<i>pseudotumor cerebri</i> , hyperkalciémia).	Počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení sa odporúča úprava dávky tretinoínu.
Cimetidín (400 mg BID) <i>[nešpecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_t ↑ 23 %	Žiadna úprava dávky
Digoxín (0,25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC_t ↔	Žiadna úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor a substrát CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_t ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_t ↔	Žiadna úprava dávky
Makrolidové antibiotiká Azitromycín (500 mg QD) Erytromycín (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>	Vorikonazol C_{max} a AUC_t ↔ Vorikonazol C_{max} a AUC_t ↔ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	Žiadna úprava dávky
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) <i>[substrát UDP-glukuronyl transferázy]</i>	Mykofenolová kyselina C_{max} ↔ Mykofenolová kyselina AUC_t ↔	Žiadna úprava dávky
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) <i>[substrát CYP3A4]</i>	Prednizolón C_{max} ↑ 11 % Prednizolón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Žiadna úprava dávky 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) <i>[zvyšuje pH žalúdka]</i>	Vorikonazol C_{max} a AUC_t ↔	Žiadna úprava dávky

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii adekvátne údaje o použití lieku Voriconazole Noridem u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre človeka nie je známe.

Voriconazole Noridem sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ prínos pre matku jasne neprevažuje nad možným rizikom pre plod.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby vždy používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Vylučovanie vorikonazolu do materského mlieka sa neskúmalo. Na začiatku liečby liekom Voriconazole Noridem sa musí prerušiť dojčenie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Voriconazole Noridem 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. To predstavuje heterogénnu populáciu zahŕňajúcu pacientov s hematologickými malignitami, pacientov infikovaných vírusom HIV s ezofageálnou kandidózou a refraktérnymi mykotickými infekciami, pacientov bez neutropénie s kandidémiou alebo aspergilózou a zdravých dobrovoľníkov.

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

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

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov používajúcich vorikonazol:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		sinusitída	pseudomembranózna kolitída		
Benígne a maligné nádory, vrátane					skvamocelulárny karcinóm

nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)					(vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)*
Poruchy krvi a lymfatického systému		agranulocytóza ¹ , pancytopénia, trombocytopénia ² , leukopénia, anémia	zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	anafylaktická reakcia	
Poruchy endokrinného systému			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	periférny edém	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia			
Psychické poruchy		depresia, halucinácie, úzkosť, insomnie, agitácia, stav zmätenosti			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	záchvat, synkopa, tremor, hypertónia ³ , parestézia, somnolencia, závrat	edém mozgu, encefalopatia ⁴ , extrapyramídálna porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypoestézia, dysgeúzia	hepatálna encefalopatia, Guillainov-Barrého syndróm, nystagmus	
Poruchy oka	porucha zraku ⁶	krvácanie do sietnice	porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulygryrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrakového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			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	cheilitída, dyspepsia,	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk,		

	brucha, nausea	obstipácia, gingivitída	duodenitída, gastroenteritída, glositída		
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky testov funkcie pečene	žltáčka, cholestatická žltáčka, hepatitída ¹⁰	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	exfoliatívna dermatitída, alopécia, makulopapulárna vyrážka, pruritus, erytém	Stevensov- Johnsonov syndróm ⁸ , fototoxicita, purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém	toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, multiformný erytém, psoriáza, kožné erupcie	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 hrudníku, edém tváre ¹¹ , asténia, zimnica	reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

*Nežiaduce reakcie na liek identifikované po uvedení na trh.

¹Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

²Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³Zahŕňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

⁴Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶Pozri odsek „Poruchy zraku“ v časti 4.8.

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

⁸Pozri časť 4.4.

⁹Zahŕňa dyspnoe a námahové dyspnoe.

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

¹¹Zahŕňa periorbitálny edém, edém pier a edém úst.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy zraku

Poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia, fotofóbie, chloropsie, chromatopsie, farboslepoty, cyanopsie, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, oscilopsie, fotopsie, scintilačného skotómu, zníženej zrakovéj ostrosti, jasnosti, poruchy zrakového poľa, zákalu v sklovci a

xantopsie) pri vorikonazole boli v klinických skúšaníach veľmi časté. Tieto poruchy zraku boli prechodné a plne reverzibilné, väčšina z nich spontánne odznela v priebehu 60 minút, pričom neboli pozorované žiadne klinicky významné dlhodobé účinky na zrak. S opakovanými dávkami vorikonazolu dochádzalo dokázateľne k zmierneniu ťažkostí. Poruchy zraku boli všeobecne mierne, zriedka viedli k prerušeniu liečby a nezanechávali dlhodobé následky. Poruchy zraku môžu súvisieť s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami.

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

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

Kožné reakcie

V klinických skúšaníach u pacientov liečených vorikonazolom boli dermatologické reakcie veľmi časté, ale títo pacienti mali ťažké základné ochorenie a súbežne užívali viaceré lieky. Väčšina kožných vyrážok bola mierneho až stredne závažného stupňa.

U pacientov sa počas liečby liekom Voriconazole Noridem 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 sledovať a Voriconazole Noride 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 kože (vrátane kutánneho SCC in situ alebo Bowenovej choroby) u pacientov dlhodobo liečených vorikonazolom; mechanizmus účinku sa nestanovil (pozri časť 4.4).

Funkčné testy pečene

Celková incidencia zvýšenia aminotransferáz > 3x ULN (hornej hranice normálnych hodnôt) (nie nevyhnutne zahŕňajúca nežiadúcu udalosť) v klinickom programe s vorikonazolom bola 18,0 % (319/1 768) u dospelých pacientov a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientov, ktorí užívali vorikonazol v rámci združených terapeutických a profylaktických štúdií.

Výskyt abnormálnych výsledkov funkčných testov pečene bol spojený s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami. Väčšina abnormálnych funkčných pečenných testov sa normalizovala buď počas liečby bez úpravy dávkovania, alebo po úprave dávkovania vrátane prerušenia liečby.

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

Reakcie spojené s podávaním infúzie

Počas infúzie intravenózne formy vorikonazolu zdravým osobám sa vyskytli reakcie anafylaktoidného typu vrátane návalov tepla, horúčky, potenia, tachykardie, tlaku na hrudníku, dyspnoe, mdlôb, nauzey, pruritu a vyrážky. Príznaky sa objavili okamžite po začiatku 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 bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI, sa trvalé ukončenie liečby vorikonazolom z dôvodu nežiaducich účinkov hlásilo u 39,3 % jedincov verzus 39,6 % jedincov v skupine s

itrakonazolom. Hepatálne nežiaduce účinky vzniknuté počas liečby viedli k trvalému ukončeniu liečby u 50 jedincov (21,4 %) liečených vorikonazolom a u 18 osôb (7,1 %) liečených itrakonazolom.

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 skúšaníach. 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 skúšaníach častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v porovnaní s dospelými (zvýšenie transamináz u 14,2 % pediatrických pacientov v porovnaní s 5,3 % dospelých). Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že u pediatrickej populácie by mohol byť vyšší výskyt kožných reakcií (zvlášť erytému) v porovnaní s dospelými. U 22 pacientov mladších ako 2 roky, ktorí dostávali vorikonazol v programoch použitia lieku zo súcitu, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie (u ktorých sa súvislosť s vorikonazolom 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 u pediatrických pacientov hlásila pankreatitída.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach 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, SBECD, je hemodialyzované s klírensom 55 ml/min. Pri predávkovaní môže hemodialýza pomôcť pri odstraňovaní vorikonazolu a SBECD z organizmu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

V 10 terapeutických štúdiách bola stredná hodnota priemerných a maximálnych plazmatických koncentrácií u jednotlivých účastníkov vo všetkých štúdiách 2 425 ng/ml (medzikvartilové rozpätie 1 193 až 4 380 ng/ml) a 3 742 ng/ml (medzikvartilové rozpätie 2 027 až 6 302 ng/ml). Pozitívna súvislosť medzi strednými, maximálnymi alebo minimálnymi plazmatickými koncentraciami

vorikonazolu a účinnosťou v terapeutických štúdiách sa nenašla a v štúdiách profylaxie nebol tento vzťah skúmaný.

Farmakokinetické a farmakodynamické analýzy údajov z klinických štúdií preukázali pozitívne súvislosti medzi plazmatickými koncentráciami vorikonazolu a abnormálnymi výsledky pečenných testov aj poruchami zraku. Úpravy dávky neboli v štúdiách profylaxie skúmané.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

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

Hraničné hodnoty 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 *Aspergillus* spp. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdií s 277 imunokomprimovanými pacientami liečenými 12 týždňov sa preukázala účinnosť a prínos 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 intravenóznej liečby vorikonazolom bola 10 dní (v rozmedzí 2 – 85 dní). Po intravenóznej liečbe vorikonazolom, stredná dĺžka trvania perorálnej liečby vorikonazolom bola 76 dní (v rozmedzí 2 – 232 dní).

Dostatočná globálna odpoveď (kompletný alebo parciálny ústup všetkých symptómov, prejavov, rádiografických/bronchoskopických abnormalít detegovaných na začiatku) sa pozorovala u 53 % pacientov liečených vorikonazolom v porovnaní s 31 % pacientov liečených porovnávaným liekom. 84-dňový stupeň prežívania pri vorikonazole bol štatisticky signifikantne vyšší oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantný benefit bol dokázaný v prospech vorikonazolu aj pre časový interval po smrť a časový interval po prerušenie liečby z dôvodu toxicity.

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

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

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

Účinnosť vorikonazolu v porovnaní s dávkovacou schémou amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu v primárnej liečbe kandidémie bola preukázaná v otvorenej porovnávacej štúdii. Do štúdie bolo zaradených tristosedemdesiat pacientov bez neutropénie (vo veku nad 12 rokov) 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 funkcie obličiek boli vyradení z tejto štúdie. Stredná dĺžka liečby bola 15 dní v oboch liečebných ramenách. V primárnej analýze bola úspešná odpoveď na základe posúdenia Komisiou na kontrolu údajov (*Data Review Committee*, DRC), zaslepenou voči liečbe použitej v štúdii, definovaná ako vyliečenie/zlepšenie všetkých klinických prejavov a príznakov infekcie s eradikáciou *Candidy* z krvi a infikovaných miest v hlbokých tkanivách 12 týždňov po ukončení liečby (*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 ramenách.

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 u vorikonazolu 65 % a u dávkovacej schémy amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu 71 %.

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

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

Závažná refraktérna infekcia spôsobená hubami *Candida*

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

Infekcie spôsobené hubami *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledujúcim vzácnym mykotickým patogénom: *Scedosporium* spp.: úspešná odpoveď na liečbu vorikonazolom sa pozorovala u 16 (6 s úplnou odpoveďou, 10 s parciálnou odpoveďou) z 28 pacientov s infekciou *S. apiospermum* a u 2 (obaja s parciálnou odpoveďou) zo 7 pacientov s infekciou *S. prolificans*. Navyše sa pozorovala úspešná odpoveď u 1 z 3 pacientov infikovaných viac než jedným patogénom vrátane *Scedosporium* spp. *Fusarium* spp.: sedem (3 s úplnou, 4 s parciálnou odozvou) zo 17 pacientov bolo úspešne liečených vorikonazolom. Z uvedených 7 pacientov mali 3 očnú infekciu, 1 sinusovú (dutiny) a 3 diseminovanú infekciu. Ďalší 4 pacienti s fuzariózou mali infekciu vyvolanú niekoľkými patogénmi; 2 z nich sa vyliečili. Väčšina pacientov liečených vorikonazolom na vyššie uvedené vzácne infekcie netolerovala predchádzajúcu antimykotickú liečbu, alebo bola na ňu refraktérna.

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

Vorikonazol ako primárna profylaxia sa porovnával s itraconazolom v otvorenej, komparatívnej, multicentrickej 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

Prelomová 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)
Prelomové IFI – 180. deň	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %; 2,4 %)**
Úspešnosť v 180. dni*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %; 27,7 %)**

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala non-inferiorita

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

Myeloablatívne prípravné režimy

Cieľové ukazovatele štúdie	Vorikonazol (N = 98)	Itrakonazol (N = 109)	Rozdiel v podieloch a 95 % interval spoľahlivosti (IS)
Prelomové IFI – 180. deň	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %; 2,7 %)**
Úspešnosť v 180. dni*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %; 31,7 %)**

* Primárny cieľový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala non-inferiorita

*** 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 štúdiu u dospelých pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT s predchádzajúcou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola miera výskytu dokázanej alebo pravdepodobnej IFI počas prvého roka po HSCT. Skupina MITT zahŕňala 40 pacientov s predchádzajúcou IFI vrátane 31 pacientov s aspergilózou, 5 pacientov s kandidózou a 4 pacientov s inou IFI. Medián dĺžky trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 95,5 dní.

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

Dĺžka liečby

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

Pediatrická populácia

Vorikonazol 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 (*modified intent-to-treat*, 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 (*end of therapy*, EOT) 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 z žiadnej skupiny neprišlo k predĺženiu QTc intervalu o ≥ 60 ms voči 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, osobitnej 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, 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_{τ}). Pri perorálnej udržiavacej dávke 200 mg (alebo 100 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia vorikonazolu, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 3 mg/kg. Pri perorálnej udržiavacej dávke 300 mg (alebo 150 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 4 mg/kg. Pri dodržaní odporúčaného režimu podávania intravenózne alebo perorálnej nasycovacej dávky sa dosiahnu plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu počas prvých 24 hodín. Bez nasycovacej dávky sa u väčšiny osôb rovnovážny stav koncentrácií vorikonazolu v plazme pri dvoch dávkach denne dosiahne na 6. deň.

Absorpcia

Vorikonazol sa absorbuje rýchlo a takmer úplne po perorálnom podaní, pričom maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dosiahne 1 – 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť vorikonazolu pri perorálnom podaní sa odhaduje na 96 %. Pri opakovaných dávkach vorikonazolu spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku dochádza k redukcii C_{max} 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 černochoch je prevalencia slabých metabolizérov 3 – 5 %. Štúdie vykonané s kaukazskými a japonskými zdravými osobami 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 označených metabolitov v plazme. Tieto metabolity majú minimálnu antimykotickú aktivitu a neprispievajú k celkovej účinnosti vorikonazolu.

Eliminácia

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

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

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

Farmakokinetika 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 než u zdravých mužov (18 – 45 rokov). V rovnakej štúdií sa nezistili signifikantné rozdiely v $C_{\max}$ a AUC_{τ} medzi zdravými staršími mužmi a zdravými staršími ženami (≥ 65 rokov).

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

Staršie osoby

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

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

Pediatrická populácia

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

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (sérové hladiny kreatinínu > 2,5 mg/dl) dochádza k akumulácii intravenózneho vehikula SBECD (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC o 233 % vyššia u pacientov s mierne 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 štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola AUC_τ 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 antitumorkách. Na potkanoch, myšiach a psoch indukoval vorikonazol aj minimálne zmeny na nadobličkách. Obvyklé farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

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

Predklinické údaje o intravenóznom vehikule SBECD v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní naznačili, že hlavnými účinkami boli vakuolizácia epitelu močových ciest a aktivácia makrofágov v pečeni a pľúcach. Vzhľadom na to, že výsledok maximalizovaného testu morčiat (*guinea pig maximisation test*, GPMT) bol pozitívny, predpisujúci lekár si má uvedomiť potenciálnu možnosť výskytu reakcie z precitlivenosti na intravenóznou formu. Štandardné štúdie genotoxicity a reprodukčné

štúdie s pomocnou látkou SBECD neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity sa s SBECD neuskutočnili. Ukázalo sa, že nečistota prítomná v SBECD je alkylačná mutagénna látka s dokázateľnou karcinogenitou u hlodavcov. Táto nečistota sa má považovať za látku s karcinogénnym potenciálom u ľudí. Na základe týchto údajov nemá liečba intravenóznou formou trvať dlhšie ako 6 mesiacov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ sulfobutylbetadexu (*sulfobutylether beta cyclodextrin sodium*, SBECD)

6.2 Inkompatibility

Voriconazole Noridem sa nesmie aplikovať rovnakou infúznou súpravou ani kanylou súbežne s inými intravenóznymi liekmi. Po ukončení infúzie lieku Voriconazole Noridem môže byť do rovnakej infúznej súpravy podaný iný intravenózný liek.

Krvné deriváty a krátkodobá infúzia koncentrovaných roztokov elektrolytov: Poruchy elektrolytov ako sú hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciémia musia byť upravené pred začatím liečby vorikonazolom (pozri časti 4.2 a 4.4). Voriconazole Noridem sa nesmie podávať súbežne s inými krvnými derivátmi alebo krátkodobými infúziami koncentrovaných roztokov elektrolytov, ani keď obe infúzie prebiehajú oddelenými infúznymi súpravami.

Celková parenterálna výživa: Celková parenterálna výživa nemusí byť prerušená, pokiaľ je predpísaná spolu s liekom Voriconazole Noridem, ale musí byť aplikovaná osobitnou infúznou súpravou. Ak je aplikovaná katétrom s viacerými lúmenmi, celková parenterálna výživa musí byť podávaná za použitia iného portu, ako bol použitý pre infúziu lieku Voriconazole Noridem. Voriconazole Noridem sa nesmie riediť infúznym roztokom 4,2 % 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

Z mikrobiologického hľadiska sa musí rekonštituovaný liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C (v chladničke), pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml číra sklenená injekčná liekovka typu I s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastovým viečkom.

Veľkosti balenia: 1, 10 alebo 50 injekčných liekoviek.

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 %) za vzniku extrahovateľného objemu 20 ml číreho koncentráту obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu. Zlikvidujte injekčnú liekovku lieku Voriconazole Noridem, ak vákuum nenatáhuje rozpúšťadlo do injekčnej liekovky. Odporúča sa používať štandardnú 20 ml (neautomatickú) injekčnú striekačku, aby sa zaistilo prídanie presného množstva (19,0 ml) vody na injekcie alebo infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Liek je určený len na jednorazové použitie a všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Majú sa použiť iba číre roztoky bez častíc.

Pre podávanie sa požadovaný objem rozpusteného koncentráту pridá k odporúčanému kompatibilnému infúznemu roztoku (podrobnosti nižšie v tabuľke) za vzniku výsledného roztoku obsahujúceho 0,5 – 5 mg vorikonazolu/ml.

Rekonštituovaný roztok sa môže riediť za použitia:

injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
 zloženého intravenózneho infúzneho roztoku mliečnanu sodného
 intravenózneho infúzneho roztoku 5% glukózy a Ringerovho roztoku s mliečnanom
 intravenózneho infúzneho roztoku 5 % glukózy a 0,45 % chloridu sodného
 intravenózneho infúzneho roztoku 5 % glukózy
 intravenózneho infúzneho roztoku 5 % glukózy v 20 mEq chloridu draselného
 intravenózneho infúzneho roztoku 0,45 % chloridu sodného
 intravenózneho infúzneho roztoku 5 % glukózy a 0,9 % chloridu sodného.

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

Požadované objemy 10 mg/ml koncentráту lieku Voriconazole Noridem

Telesná hmotnosť (kg)	Potrebný objem koncentráту lieku Voriconazole Noridem (10 mg/ml):				
	Dávka 3 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	Dávka 4 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	Dávka 6 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	Dávka 8 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	Dávka 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)	-	-
-----	-------------	-------------	-------------	---	---

Ďalšie informácie pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov sú uvedené na konci písomnej informácie pre používateľa.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia,
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0089/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026