

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voriconazole Accord 200 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku 10 mg vorikonazolu. Po rekonstituci je před podáním nutné další ředění.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna lahvička obsahuje 3595,20 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrinu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vorikonazol je širokospektré triazolové antimykotikum, indikované u dospělých a dětí ve věku 2 let a více v následujících případech:

Léčba invazivní aspergilózy.

Léčba kandidemie u pacientů bez neutropenie.

Léčba závažných invazivních infekcí vyvolaných druhy *Candida* (včetně *C. krusei*) rezistentních vůči flukonazolu.

Léčba závažných mykotických infekcí vyvolaných druhy *Scedosporium* a *Fusarium*.

Voriconazole Accord je nutno podávat primárně pacientům s progredujícími, potenciálně život ohrožujícími infekcemi.

Profylaxe invazivních mykotických infekcí u vysoce rizikové alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Elektrolytové poruchy, jako hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie mají být v případě potřeby monitorovány a korigovány před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem (viz bod 4.4).

Přípravek Voriconazole Accord se doporučuje aplikovat rychlostí maximálně 3 mg/kg za hodinu po dobu 1 až 3 hodin.

Vorikonazol je k dostání také ve formě 50mg a 200mg potahovaných tablet.

Léčba

Dospělí

Terapii je nutno zahájit předepsaným režimem nasycovací dávky buď intravenózně nebo perorálně podaného přípravku voriconazole s cílem dosáhnout 1. den plazmatických koncentrací blížících se ustálenému stavu. Díky vysoké biologické dostupnosti perorálně aplikovaného přípravku (96%; viz bod 5.2), je přecházení mezi intravenózní a perorální aplikací, pokud je indikováno z klinického hlediska, vhodné.

Podrobné informace o doporučeném dávkování poskytuje následující tabulka:

	Intravenózní	Perorální	
		Pacienti o tělesné hmotnosti 40 kg a vyšší*	Pacienti o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg*
Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin)	6 mg/kg každých 12 hodin	400 mg každých 12 hodin	200 mg každých 12 hodin
Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)	4 mg/kg 2x denně	200 mg 2x denně	100 mg 2x denně

* To se rovněž týká pacientů ve věku 15 let a více

Délka léčby

Délka léčby má být co možná nejkratší, v závislosti na klinické a mykologické odpovědi pacienta. Dlouhodobá expozice vorikonazolu přesahující 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.1).

Klinická data zajišťující bezpečnost intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu při dlouhodobé léčbě jsou omezená (viz bod 5.2).

Úprava dávky (dospělí)

Pokud pacient nesnáší intravenózní léčbu s dávkováním 4 mg/kg 2x denně, snižte dávku na 3 mg/kg 2x denně.

Pokud je odpověď pacienta na léčbu nedostatečná, je možné zvýšit udržovací dávku na 300 mg dvakrát denně, podávaných perorálně. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg může být perorální dávka zvýšena až na 150 mg dvakrát denně.

Pokud pacienti nesnášejí léčbu těmito vysokými dávkami, snižte udržovací dávku postupně po 50 mg až na 200 mg dvakrát denně (nebo 100 mg dvakrát denně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg).

V případě použití v profylaxi se řiďte pokyny uvedenými níže.

Použití u dětí (2 až <12 let) a mladších dospívajících s nízkou tělesnou hmotností (12 až 14 let a <50 kg). Vorikonazol má být dávkován jako u dětí, protože u těchto mladších dospívajících se vorikonazol metabolizuje spíše jako u dětí než u dospělých.

Doporučený dávkovací režim je následující:

	Intravenózní	Perorální
<u>Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin)</u>	9 mg/kg každých 12 hodin	Není doporučeno
<u>Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)</u>	8 mg/kg 2x denně	9 mg/kg 2x denně (maximální dávka je 350 mg 2x denně)

Pozn: Na základě populační farmakokinetické analýzy u 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let a 26 imunokompromitovaných dospívajících pacientů ve věku 12 až < 17 let.

Doporučuje se zahájit léčbu v intravenózním režimu, o perorálním režimu lze uvažovat až po výrazném klinickém zlepšení. Je nutno poznamenat, že intravenózní dávka 8 mg/kg poskytne systémovou expozici vorikonazolu přibližně 2krát vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

Všichni ostatní dospívající (12 až 14 let a ≥ 50 kg; 15 až 17 bez ohledu na tělesnou hmotnost)
Vorikonazol se má dávkovat jako u dospělých.

Úprava dávkování (dětí [2 až <12 let] a mladí dospívající s nízkou tělesnou hmotností [12 až 14 let a <50 kg])

Je-li pacientova odpověď na léčbu nedostatečná, může být intravenózní dávka zvyšována postupně po 1 mg/kg. Pokud pacient není schopen léčbu snášet, je nutné snižovat dávku postupně po 1 mg/kg.

Použití u dětských pacientů ve věku 2 až <12 let s jaterní nebo ledvinnou nedostatečností nebylo studováno (viz bod 4.8 a bod 5.2).

Profylaxe u dospělých a dětí

Profylaxe se má zahájit v den transplantace a může být podávána až po dobu 100 dnů. Profylaxe má být co možná nejkratší, v závislosti na riziku rozvoje invazivní mykotické infekce (IMI) definované neutropenií nebo imunosupresí. V profylaxi je možné pokračovat až po dobu 180 dnů po transplantaci pouze v případě přetrvávající imunosuprese nebo reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease - GvHD) (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučený dávkovací režim v příslušných věkových skupinách je při profylaxi stejný jako při léčbě. Řiďte se prosím výše uvedenými tabulkami pro léčbu.

Délka profylaxe

Bezpečnost a účinnost užívání vorikonazolu po dobu delší než 180 dní nebyla dostatečně studována v klinických studiích.

Používání vorikonazolu v profylaxi po dobu delší než 180 dní (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.1). Klinická data zajišťující bezpečnost intravenózně podávaného hydroxypropylbetadex při dlouhodobé léčbě jsou omezená (viz bod 5.2).

Následující pokyny se vztahují jak k léčbě, tak k profylaxi

Úprava dávkování

Při profylaktickém užívání se nedoporučuje upravovat dávku v případě nedostatečné účinnosti či výskytu nežádoucích příhod souvisejících s léčbou. V případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou se musí zvážit ukončení podávání vorikonazolu a použití jiných antimykotických přípravků (viz body 4.4 a 4.8).

Úprava dávkování v případě souběžného podávání

Rifabutin nebo fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg intravenózně 2x denně, viz body 4.4 a 4.5.

Efavirenz lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 400 mg každých 12 hodin a dávka efavirenzu se sníží o 50 %, t.j. na 300 mg 1x denně. Po ukončení léčby vorikonazolem je možné se vrátit k původní dávce efavirenzu (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu <50 ml / min), dochází k hromadění intravenózního vehikula hydroxypropylbetadexu. Těmto pacientům, pokud posouzení poměru rizika a terapeutického přínosu neospravedlní aplikaci intravenózního vorikonazolu, je třeba podávat vorikonazol perorálně. U těchto pacientů je nutno důsledně monitorovat koncentrace kreatininu v séru, a při jejich zvýšení je třeba zvážit přechod na perorální terapii vorikonazolem (viz bod 5.2). Vorikonazol je hemodialyzován rychlostí 121 ml/min. Při 4hodinové hemodialýze nedochází k odstranění vorikonazolu z organismu v takové míře, aby bylo nutno dávku upravit.

Intravenózní vehikulum hydroxypropylbetadex se hemodialyzuje rychlostí $37,5 \pm 24$ ml/min.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle Child-Pughovy klasifikace), kterým se podává vorikonazol, se doporučuje používat standardní režimy nasycovacích dávek, ale udržovací dávku snížit na polovinu (viz bod 5.2).

Vorikonazol nebyl studován u pacientů s těžkou chronickou cirhózou jater (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace).

Údaje o bezpečnosti vorikonazolu u pacientů s abnormálními hodnotami funkčních jaterních testů (aspartátaminotransferáza [AST], alaninaminotransferáza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] nebo celkový bilirubin >5x přesahující horní hranici normy) jsou omezené.

Vorikonazol je dáván do souvislosti se zvýšením hodnot jaterních testů a klinickými známkami poškození jater jako je žloutenka, a lze jej používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater pouze v případě, kdy přínos převáží možné riziko. Pacienty s poruchou funkce jater je nutno pečlivě monitorovat z hlediska lékové toxicity (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vorikonazolu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena. Aktuálně dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, avšak žádné doporučení ohledně dávkování nemůže být učiněno. Klinická data zajišťující bezpečnost intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu u pediatrické populace jsou omezená.

Způsob podání

Přípravek Voriconazole Accord 200 mg, prášek pro infuzní roztok je nutno rekonstituovat a naředit (viz bod 6.6) před podáním ve formě intravenózní infuze. Není určen k podání jako injekce bolusu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání se substráty CYP3A4, terfenadinem, astemizolem, cisapridem, pimozidem, chinidinem nebo ivabradinem je kontraindikováno, protože zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léků mohou vést k prodloužení QTc a ojediněle i ke vzniku *torsades de pointes* (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s rifampicinem, karbamazepinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou, protože je pravděpodobné, že tyto léky významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání standardních dávek vorikonazolu a efavirenzu v dávkách 400 mg jednou denně nebo vyšších je kontraindikováno, protože efavirenz v těchto dávkách významně snižuje koncentraci vorikonazolu v plazmě u zdravých dobrovolníků. Vorikonazol také významně zvyšuje koncentrace efavirenzu v plazmě (viz bod 4.5, u nižších dávek viz bod 4.4).

Souběžné podávání s ritonavirem ve vysokých dávkách (400 mg a vyšší 2x denně), protože ritonavir významně snižuje plazmatické koncentrace vorikonazolu u zdravých jedinců při těchto dávkách (viz bod 4.5, nižší dávky viz bod 4.4).

Souběžné podávání s námelovými alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin), které jsou substráty CYP3A4, protože zvýšené plazmatické koncentrace těchto léků mohou vést k ergotismu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání se sirolimem, protože vorikonazol pravděpodobně významně zvyšuje plazmatické koncentrace sirolimu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu s naloxegolem, substrátem CYP3A4, protože zvýšené plazmatické koncentrace naloxegolu mohou vyvolat abstinenční příznaky související s opiáty (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu s tolvaptanem, protože silné inhibitory CYP3A4, jako je vorikonazol, významně zvyšují plazmatické koncentrace tolvaptanu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu s lurasidonem, protože významné zvýšení expozice lurasidonu s sebou nesou potenciál závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu a venetoklaxu na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu, neboť je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvýší plazmatické koncentrace venetoklaxu a zvýší riziko syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Přípravek Voriconazole Accord je třeba předepisovat pacientům s hypersenzitivitou na jiné azoly s opatrností (viz též bod 4.8).

Délka léčby:

Délka léčby intravenózní formou přípravku nesmí trvat déle než 6 měsíců (viz bod 5.3).

Kardiovaskulární

Vorikonazol bývá spojován s prodloužením QTc intervalu. Vzácné případy *torsades de pointes* byly zaznamenány u pacientů, užívajících vorikonazol, kteří měli rizikové faktory, jako je například anamnéza kardiotoxické chemoterapie, kardiomyopatie, hypokalemie a souběžně užívali léčivé přípravky, které mohly přispívat k jejich výskytu. Vorikonazol má být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s potenciálními proarytmickými předpoklady, jako např.:

- Vrozené nebo získané prodloužení QTc intervalu
- Kardiomyopatie, zvláště se současným srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatická arytmie
- Souběžně užívané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval
Elektrolytové poruchy, jako hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie mají být v případě potřeby monitorovány a korigovány před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem (viz bod 4.2). Byla provedena studie se zdravými dobrovolníky, zkoumající efekt jednotlivých dávek vorikonazolu, až čtyřikrát větších než obvyklá denní dávka, na QTc interval. Nikdo z účastníků nezaznamenal interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms (viz bod 5.1).

Reakce v souvislosti s podáním infuze

Při aplikaci intravenózní formy vorikonazolu byly pozorovány reakce, zejména zrudnutí a nauzea, v souvislosti s podáním infuze. Podle závažnosti symptomů je nutno zvážit možnost ukončení léčby (viz bod 4.8).

Jaterní toxicita

V klinických studiích se během léčby vorikonazolem vyskytly závažné jaterní reakce (včetně klinické hepatitidy, cholestázy a fulminantního selhání jater, včetně fatálních případů). Případy jaterních reakcí se vyskytly převážně u pacientů s těžkým základním onemocněním (převážně hematologickými malignitami). Přechodné jaterní reakce, včetně hepatitidy a žloutenky, se vyskytly u pacientů bez dalších identifikovaných rizikových faktorů. Dysfunkce jater byla při vysazení terapie obvykle reverzibilní (viz bod 4.8).

Monitorování jaterní funkce

Pacienti léčení přípravkem Voriconazole Accord musí být pečlivě monitorováni z důvodu jaterní toxicity. Klinická péče má zahrnovat laboratorní vyšetření jaterních funkcí zejména hodnoty AST a ALT) na začátku léčby přípravkem Voriconazole Accord a alespoň jednou týdně během prvního měsíce léčby. Délka léčby má být co možná nejkratší; pokud se však v léčbě na základě posouzení přínosů a rizik pokračuje (viz bod 4.2), je možné snížit frekvenci monitorování na jednou měsíčně, jsou-li hodnoty jaterních testů beze změn.

Dojde-li k výraznému zvýšení hodnot jaterních testů, má být podávání přípravku Voriconazole Accord přerušeno, ledaže by bylo pokračování v používání přípravku zdůvodněno lékařským posouzením rizika a přínosu léčby.

Monitorování jaterních funkcí je nutné provádět u dětí i u dospělých.

Závažné dermatologické nežádoucí účinky

- Fototoxicita

Navíc byl přípravek Voriconazole Accord uváděn v souvislosti s fototoxicitou, včetně reakcí jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfyrie. Při současném používání fotosenzibilizujících léků (např. methotrexátu apod.) existuje potenciálně zvýšené riziko kožních reakcí/toxicity. Doporučuje se, aby se všichni pacienti, včetně dětí, během léčby přípravkem Voriconazole Accord vyhýbali expozici přímému slunečnímu záření a používali ochranné oblečení a opalovací krémy s vysokým faktorem ochrany proti slunečnímu záření (SPF).

- Spinocelulární karcinom kůže (SCC)

Spinocelulární karcinom kůže (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby) byl hlášen u pacientů, z nichž někteří uváděli předchozí výskyt fototoxické reakce. Pokud se objeví fototoxická

reakce, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby přípravkem Vorikonazole Accord a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi. Dermatologické vyšetření má být prováděno systematicky a pravidelně, kdykoli je v používání přípravku Vorikonazole Accord pokračováno tak, aby bylo možné časné detekovat a léčit premaligní léze. Při nálezů premaligních kožních lézí nebo spinocelulárního karcinomu kůže je nutné podávání přípravku Vorikonazole Accord ukončit (viz níže bod Dlouhodobá léčba).

- Závažné kožní nežádoucí reakce

Při používání vorikonazolu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Jestliže se u pacienta objeví vyrážka, je nutno ho důkladně sledovat a v případě progresu léze přípravek Vorikonazole Accord vysadit.

Nežádoucí příhody týkající se nadledvin

U pacientů užívajících azoly, včetně vorikonazolu, byly hlášeny reverzibilní případy insuficience kůry nadledvin. U pacientů užívajících azoly s nebo bez souběžně podávaných kortikosteroidů byla hlášena insuficience kůry nadledvin. U pacientů užívajících azoly bez kortikosteroidů je insuficience kůry nadledvin dávana do souvislosti s přímou inhibicí steroidogeneze azoly. U pacientů užívajících kortikosteroidy může inhibice jejich metabolismu prostřednictvím CYP3A4 související s vorikonazolem vést k nadbytku kortikosteroidů a adrenální supresi (viz bod 4.5). Cushingův syndrom s následnou adrenální insuficiencí a bez insuficience byl také hlášen u pacientů užívajících vorikonazol souběžně s kortikosteroidy.

Pacienti podstupující dlouhodobou léčbu vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě sledováni z hlediska dysfunkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.5). Pacienti mají být informováni o tom, že mají neprodleně vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich projeví známky a příznaky Cushingova syndromu nebo insuficience kůry nadledvin.

Dlouhodobá léčba

Dlouhodobá expozice (léčba nebo profylaxe) přesahující 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik a lékař proto má vzít v úvahu nutnost omezit expozici přípravku Vorikonazole Accord (viz body 4.2 a 5.1).

Spinocelulární karcinom kůže (SCC) (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby) byl hlášen v souvislosti s dlouhodobou léčbou přípravkem Vorikonazole Accord (viz bod 4.8).

U pacientů po transplantaci byla hlášena neinfekční periostitida se zvýšenými hladinami fluoridů a alkalické fosfatázy. Pokud se u pacienta objeví bolest kostí a radiologické nálezy odpovídající periostitidě, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby přípravkem Vorikonazole Accord (viz bod 4.8).

Nežádoucí účinky na zrak

Byly hlášeny dlouhotrvající nežádoucí účinky na zrak, včetně rozmazaného vidění, zánětu optického nervu a papilloedému (viz bod 4.8).

Nežádoucí účinky na ledvinné funkce

Akutní selhání ledvin bylo pozorováno u těžce nemocných pacientů léčených přípravkem vorikonazol. Pacientům léčeným vorikonazolem jsou obvykle souběžně podávány i nefrotoxické léčivé přípravky a trpí současně onemocněními, které mohou mít za následek snížení funkce ledvin (viz bod 4.8).

Monitorování funkce ledvin

Pacienty je nutno sledovat z hlediska možnosti rozvoje poruchy funkce ledvin. Je třeba provádět laboratorní vyšetření, hlavně sérového kreatininu.

Monitorování funkce slinivky břišní

Během léčby přípravkem Voriconazole Accord je třeba pečlivě sledovat pacienty s rizikovými faktory akutní pankreatitidy (např. nedávno prodělaná chemoterapie, transplantace hematopoetických kmenových buněk [HSCT]). V těchto klinických případech je možné zvážit sledování hladin amylázy nebo lipázy v séru.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětských pacientů mladších dvou let nebyly stanoveny (viz body 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikován u dětských pacientů od 2 let věku. U pediatrické populace byla zjištěna vyšší četnost zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8). U dětí i u dospělých je třeba monitorovat jaterní funkce. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů ve věku 2-12 let s malabsorbcí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

- Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)

U pediatrické populace je častější výskyt fototoxických reakcí. Díky možnému výskytu SCC je u této skupiny pacientů třeba zajistit přísnější fotoprotekci. U dětí s výskytem pigmentových mateřských znamének vzhledu drobných plochých pupínků či pih vzniklých v důsledku fotostárnutí se i po ukončení léčby doporučuje vyhýbat se slunečnímu záření a dermatologické sledování.

Profylaxe

V případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (hepatotoxicity, závažných kožních reakcí včetně fototoxicity a SCC, závažných nebo dlouhodobých poruch zraku a periostitidy) se musí zvážit ukončení podávání vorikonazolu a užití jiných antimykotických přípravků.

Fenytoin (substrát CYP2C9 a účinný induktor CYP450)

Při souběžném podávání fenytoinu a vorikonazolu se doporučuje pečlivé monitorování koncentrací fenytoinu. Pokud přínos nepřevažuje riziko, je třeba vyvarovat se souběžného používání vorikonazolu a fenytoinu (viz bod 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

Je-li vorikonazol podáván současně s efavirenzem, je třeba zvýšit dávku vorikonazolu na 400 mg každých 12 hodin a snížit dávku efavirenzu na 300 mg každých 24 hodin (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Glasdegib (substrát CYP3A4)

Při souběžném podávání s vorikonazolem se očekává zvýšení plazmatických koncentrací glasdegibu a zvýšení rizika prodloužení QTc (viz bod 4.5). Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se časté monitorování EKG.

Inhibitory tyrosinkinázy (substrát CYP3A4)

Při souběžném podávání vorikonazolu s inhibitory tyrosinkináz metabolizovanými cestou CYP3A4 se očekává zvýšení plazmatických koncentrací inhibitorů tyrosinkináz a rizika nežádoucích účinků. Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrosinkináz a pečlivé klinické sledování (viz bod 4.5).

Rifabutin (účinný induktor CYP450)

Při souběžném podávání rifabutinu a vorikonazolu se doporučuje pečlivé sledování výsledků úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy). Pokud přínos nepřevažuje riziko, je třeba vyvarovat se souběžného používání rifabutinu a vorikonazolu (viz bod 4.5).

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

Je třeba se vyvarovat současného podání vorikonazolu a ritonaviru v nízkých dávkách (100 mg 2x denně), pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika pro pacienta (viz body 4.3 a 4.5).

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

Současné podávání vorikonazolu s everolimem se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu. V současnosti nejsou dostatečná data umožňující za této situace doporučit konkrétní dávkování. (viz bod 4.5).

Methadon (substrát CYP3A4)

Při současném podání methadonu s vorikonazolem se zvyšují hladiny methadonu. Je-li vorikonazol podáván souběžně s methadonem, je doporučeno časté sledování, kvůli možným nežádoucím účinkům a toxicitě (zahrnujících prodloužení QT_c intervalu). Může být nutné snížení dávek methadonu (viz bod 4.5).

Krátkodobě působící opioidy (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě působících opioidů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanil) (viz bod 4.5). Vzhledem k tomu, že se při současném podání alfentanilu s vorikonazolem poločas alfentanilu čtyřnásobně prodlužuje a v nezávisle publikované studii, současné podání vorikonazolu s fentanylem vedlo ke zvýšení průměrné hodnoty AUC 0-∞ fentanylu, častá monitorace nežádoucích účinků spojených s opioidy (včetně delší doby monitorace respiračních funkcí) může být nezbytná.

Dlouhodobě působící opioidy (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem je třeba zvážit snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě působících opioidů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např., hydrokodon). Častá monitorace nežádoucích účinků spojených s opioidy může být nezbytná (viz bod 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

Současné podání perorálního vorikonazolu a perorálního flukonazolu vedlo u zdravých subjektů k významnému zvýšení hodnot C_{max} a AUC_τ vorikonazolu. Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorace nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Hydroxypropylbetadex (cyklodextrin)

Tento léčivý přípravek obsahuje 3595,20 mg cyklodextrinů v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 179,76 mg/ml při rekonstituci ve 20 ml, viz body 2 a 6.1. Cyklodextriny jsou pomocné látky, které mohou mít vliv na vlastnosti léčivé látky nebo jiných léčivých přípravků (jako je toxicita). Bezpečnostní aspekty cyklodextrinů byly zváženy v průběhu vývoje léčivého přípravku a během posouzení jeho bezpečnosti.

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin se může objevit kumulace cyklodextrinů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vorikonazol je metabolizován izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P450 a inhibuje jejich aktivitu. Inhibitory těchto izoenzymů mohou zvyšovat plazmatické koncentrace

vorikonazolu, induktory je mohou snižovat. Existuje tedy možnost, že vorikonazol zvýší plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito izoenzymy CYP450, obzvláště látek metabolizovaných CYP3A4, jelikož vorikonazol je silným inhibítozem CYP3A4, ačkoli zvýšení AUC závisí na substrátu (viz tabulka níže).

Pokud není uvedeno jinak, prováděly se studie lékových interakcí u zdravých dospělých mužů, kteří dostávali perorálně vorikonazol v dávce 200 mg 2x denně až do dosažení ustáleného stavu. Tyto výsledky jsou platné i pro jiné populace a způsoby podávání.

Pacientům, kteří současně užívají léky se schopností prodlužovat QTc interval, je třeba vorikonazol podávat s opatrností. V případech, kdy by vorikonazol mohl zvýšit plazmatické hladiny látek metabolizovaných izoenzymy CYP3A4 (některá antihistaminika, chinidin, cisaprid, pimoqid a ivabradin), je současné podávání kontraindikováno (viz bod 4.3).

Tabulka interakcí

Interakce mezi vorikonazolem a ostatními léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže (jednou denně jako “QD”, dvakrát denně jako “BID”, třikrát denně jako “TID” a není stanoveno “ND”). Směrování šipky u každého farmakokinetického parametru je dáno 90% ním intervalem spolehlivosti pro poměr geometrických průměrů, který je buď v (\leftrightarrow), pod (\downarrow) nebo nad (\uparrow) 80-125% rozmezím. Hvězdička indikuje (*) vzájemné interakce. AUC_{τ} představuje plochu pod křivkou plazmatické koncentrace v čase během dávkového intervalu, AUC_t od času 0 až do poslední měřitelné koncentrace a $AUC_{0-\infty}$ od času 0 do nekonečna.

Interakce v tabulce jsou uvedeny v následujícím pořadí: kontraindikace, interakce vyžadující úpravu dávkování a pečlivé klinické a/nebo biologické monitorování a konečně interakce bez významných farmakokinetických důsledků, které však mohou zajímat lékaře v daném oboru.

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Astemizol, cisaprid, pimoqid, chinidin, terfenadin a ivabradin [<i>substráty CYP3A4</i>]	I když nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou vést k prodloužení QTc a vzácně i k výskytu <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty (včetně mimo jiné: např. fenobarbital, mefobarbital) [<i>účinné induktory CYP450</i>]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Efavirenz (nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy) [<i>induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4</i>]		
Efavirenz 400 mg QD podávaný souběžně s vorikonazolem 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 44% Vorikonazole C_{max} \downarrow 61% Vorikonazole AUC_{τ} \downarrow 77%	Podání vorikonazolu v běžných dávkách a efavirenu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.3)

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Efavirenz 300 mg QD, podaná současně s vorikonazolem v dávce 400 mg BID	V porovnání k efavirenzu 600 mg QD, Efavirenz C_{\max} ↔ Efavirenz AUC τ ↑ 17% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazole C_{\max} ↑ 23% Vorikonazole AUC τ ↓ 7%	Vorikonazol lze podávat současně s efavirenzem, pokud je udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg BID a dávka efavirenzu je snížena na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem je možné pokračovat v původním dávkování efavirenzu (viz bod 4.2 a 4.4).
Námelové alkaloidy (včetně mimo jiné: např. ergotamin a dihydroergotamin) [<i>substráty CYP3A4</i>]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace námelových alkaloidů a vede k ergotismu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Lurasidon [substrát CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace lurasidonu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Naloxegol [substrát CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace naloxegolu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Rifabutin [<i>silný induktor CYP450</i>] 300 mg QD 300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{\max} ↓ 69% Vorikonazol AUC τ ↓ 78% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{\max} ↓ 4% Vorikonazol AUC τ ↓ 32% Rifabutin C_{\max} ↑ 195% Rifabutin AUC τ ↑ 331% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Voriconazole C_{\max} ↑ 104% Voriconazole AUC τ ↑ 87%	Je nutné se vyvarovat současného podání vorikonazolu a rifabutinu, pokud přínos z léčby nepřeváží její rizika. Udržovací dávka vorikonazolu může být zvýšena na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 350 mg p.o. BID (ze 100 mg na 200 mg p.o. BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2). Při současném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy).
Rifampicin (600 mg QD) [<i>silný induktor CYP450</i>]	Vorikonazol C_{\max} ↓ 93% Vorikonazol AUC τ ↓ 96%	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Ritonavir (inhibitor proteázy) [<i>silný induktor CYP450;</i> <i>inhibitor a substrát CYP3A4</i>]		Současné podání vorikonazolu a vysokých

Léčivý přípravek [Mechanismus interakce]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Vysoká dávka (400 mg BID) Nízká dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C_{\max} and $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol $C_{\max} \downarrow 66\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 82\%$ Ritonavir $C_{\max} \downarrow 25\%$ Ritonavir $AUC_{\tau} \downarrow 13\%$ Vorikonazol $C_{\max} \downarrow 24\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 39\%$	dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je kontraindikováno (viz bod 4.3) Současného podání vorikonazolu a nízké dávky ritonaviru (100 mg BID) je nutné se vyvarovat, pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika.
Třezalka tečkovaná [induktor CYP450; induktor Pgp] 300 mg TID (současné podání s vorikonazolem 400 mg v jednorázové dávce)	V nezávisle publikované studii, Voriconazole $AUC_{0-\infty} \downarrow 59\%$	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Tolvaptan [substrát CYP3A]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace tolvaptanu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Venetoklax [substrát CYP3A]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvýší plazmatické koncentrace venetoklaxu.	Na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu je souběžné podávání vorikonazolu kontraindikováno (viz bod 4.3). V období stabilního denního dávkování je nutné snížení dávky venetoklaxu dle pokynů v informacích pro předepisování venetoklaxu; doporučuje se pečlivé monitorování známek toxicity.
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	Vorikonazol $C_{\max} \uparrow 57\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 79\%$ Flukonazol C_{\max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorace nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem.
Fenytoin [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450] 300 mg QD	 Vorikonazol $C_{\max} \downarrow 49\%$	Pokud přínos nepřeváží riziko, je nutno se vyvarovat souběžného podání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé

Léčivý přípravek [Mechanismus interakce]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
300 mg QD (podaých současně s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazole AUC _τ ↓ 69% Fenytoin C _{max} ↑ 67% Fenytoin AUC _τ ↑ 81% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazole C _{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC _τ ↑ 39%	monitorování plazmatických hladin fenytoinu. Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, jestliže se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 400 mg p. o. BID, (ze 100 mg na 200 mg p.o. BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2).
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	Voriconazole C _{max} ↓ 39% Voriconazole AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazole C ₁₂ ↓ 51%	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podání vorikonazolu a letermoviru, je třeba monitorovat pacienty kvůli možnosti ztráty účinnosti vorikonazolu.
Glasdegib [substrát CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace glasdegibu a zvyšuje riziko prodloužení QTc.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se časté monitorování EKG (viz bod 4.4).
Inhibitory tyrosinkináz (včetně mimo jiné: např. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substráty CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace inhibitorů tyrosinkináz metabolizovaných cestou CYP3A4.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrosinkináz a pečlivé klinické sledování (viz bod 4.4).
Antikoagulancia Warfarin (jednorázová dávka 30 mg podaná souběžně s 300 mg BID vorikonazolu) [substrát CYP2C9] Jiné perorální kumariny (včetně mimo jiné: např. fenprokumon acenokumarol) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	Maximální prodloužení protrombinového času přibližně o 2násobek. I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů a vést tak k prodloužení protrombinového času	Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Ivakaftor [<i>substrát CYP3A4</i>]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace ivakaftoru s rizikem zvýšení výskytu nežádoucích účinků.	Doporučuje se snížení dávky ivakaftoru.
Benzodiazepiny [<i>substráty CYP3A4</i>] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. v jednorázové dávce) Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce) Ostatní benzodiazepiny (včetně mimo jiné: např. triazolam, alprazolam)	V nezávislé publikované studii, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7násobek V nezávislé publikované studii, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 násobek Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3násobek I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace ostatních benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 a vede k prodloužení sedativního účinku.	Doporučuje se zvážit snížení dávky benzodiazepinů.
Imunosupresiva [<i>substráty CYP3A4</i>] Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce) Everolimus [<i>také substrát P-gP</i>] Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin užívajících dlouhodobě cyklosporin)	V nezávislé publikované studii, Sirolimus C _{max} ↑ 6,6násobek Sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 11násobek I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace everolimu. Cyklosporin C _{max} ↑ 13% Cyklosporin AUC _τ ↑ 70%	Současné podání vorikonazolu a sirolimu je kontraindikováno (viz bod 4.3) Souběžné podávání vorikonazolu a everolimu se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu (viz bod 4.4) Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených cyklosporinem se doporučuje snížit dávku cyklosporinu na polovinu a pozorně sledovat jeho koncentraci. Zvýšené koncentrace cyklosporinu jsou dávány do souvislosti s nefrotoxicitou. Při vysazení <u>vorikonazolu je nutno</u>

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)	Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_t ↑ 221%	<u>koncentrace cyklosporinu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u> Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených takrolimem se doporučuje snížit dávku takrolimu na třetinu původní dávky a pozorně jeho koncentraci sledovat. Zvýšené koncentrace takrolimu jsou dávány do souvislosti s nefrotoxicitou. Při vysazení <u>vorikonazolu je nutno koncentrace takrolimu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u>
Dlouhodobě působící opioidy [<i>substráty CYP3A4</i>] Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)	V nezávisle publikované studii, Oxykodon C_{max} ↑ 1,7násobek Oxykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6násobek	Je třeba zvážit snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě působících opioidů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např., hydrokodon). Může být nezbytná častá monitorace nežádoucích účinků spojených s podáváním opioidů
Methadon (32-100 mg QD) [<i>substrát CYP3A4</i>]	R-methadon (aktivní) C_{max} ↑ 31% R-methadon (aktivní) AUC_t ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_t ↑ 103%	Doporučuje se častá monitorace nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s methadonem, včetně prodloužení QTc intervalu. Může být nezbytné snížení dávky methadonu.
Nesteroidní antirevmatika (NSAID) [<i>substráty CYP2C9</i>] Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce) Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Doporučuje se časté sledování nežádoucích účinků a toxicity související s užíváním NSAID. Může být nutná úprava dávkování NSAID.
Omeprazol (40 mg QD)* [<i>inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4</i>]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_t ↑ 280% Vorikonazoe C_{max} ↑ 15% Vorikonazoe AUC_t ↑ 41% Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19	Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje. Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávce 40 mg nebo vyšší se

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
	mohou být inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám těchto léčivých přípravků.	doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.
Perorální kontraceptiva* [<i>substráty CYP3A4; inhibitory CYP2C19</i>]/ <i>inhibitor</i> Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Kromě sledování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáváním perorálních kontraceptiv.
Krátkodobě působící opioidy [<i>substráty CYP3A4</i>] Alfentanil (20 µg/kg jednorázová dávka, se současně podaným naloxonem) Fentanyl (5 µg/kg jednorázová dávka)	V nezávisle publikované studii, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6násobek V nezávisle publikované studii, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1.34násobek	Je třeba zvážit snížení dávky alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě působících opioidů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanil). Doporučuje se rozšířené a časté sledování respiračního útlumu a dalších nežádoucích účinků spojených s podáváním opioidů.
Statiny (např. lovastatin) [<i>substráty CYP3A4</i>]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace statinů metabolizovaných CYP3A4, což může vést k rhabdomyolýze.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podání vorikonazolu se statiny metabolizovanými CYP3A4, má být zváženo snížení dávky statinu.
Deriváty sulfonylurey (včetně mimo jiné: např. tolbutamid, glipizid, glyburid) [<i>substráty CYP2C9</i>]	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace sulfonylurey a vyvolává hypoglykémii.	Doporučuje se pečlivé sledování glykémie. Je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey
Vinka alkaloidy (včetně mimo jiné: např. vinkristin a vinblastin) [<i>substráty CYP3A4</i>]	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vyvolat neurotoxicitu.	Je třeba zvážit snížení dávky vinka alkaloidů.
Další inhibitory HIV proteázy (včetně mimo jiné: např. sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* [<i>substráty a inhibitory CYP3A4</i>]	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že vorikonazol může inhibovat metabolismus inhibitorů HIV proteázy a naopak, že metabolismus vorikonazolu může být inhibován inhibitory HIV proteázy.	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku účinku a může být nezbytná úprava dávky.
Další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že metabolismus vorikonazolu a	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
(včetně mimo jiné: např. delavirdin, nevirapin)* [<i>substráty a inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP450</i>]	metabolismus NNRTI se mohou vzájemně inhibovat. Nálezy účinků efavirenzu na vorikonazol naznačují, že metabolismus vorikonazolu může být indukován NNRTI.	účinku a může být nezbytná úprava dávky.
Tretinoin [<i>substráty CYP3A4</i>]	I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit koncentrace tretinoinu a zvýšit riziko nežádoucích účinků (pseudotumor cerebri, hyperkalcemie).	Během léčby vorikonazolem a po jejím ukončení se doporučuje upravit dávku tretinoinu.
Cimetidin (400 mg BID) [<i>nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje hodnotu pH žaludku</i>]	Vorikonazol C_{\max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Žádná úprava dávky
Digoxin (0.25 mg QD) [<i>substrát P-gp</i>]	Digoxin C_{\max} ↔ Digoxin AUC_t ↔	Žádná úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) [<i>inhibitor a substrát CYP3A4</i>]	Indinavir C_{\max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{\max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky
Makrolidová antibiotika Erythromycin (1 g BID) [<i>inhibitor CYP3A4</i>] Azithromycin (500 mg QD)	Vorikonazol C_{\max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{\max} a AUC_{τ} ↔ Účinek vorikonazolu na erythromycin nebo azithromycin není znám.	Žádná úprava dávky
Kyselina mykofenolová (1 g jednorázová dávka) [<i>substrát UDP-glukuronyl transferázy</i>]	Kyselina mykofenolová C_{\max} ↔ Kyselina mykofenolová AUC_t ↔	Žádná úprava dávky
Kortikosteroidy Prednisolon (60 mg jednorázová dávka) [<i>substrát CYP3A4</i>]	Prednisolon C_{\max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Žádná úprava dávky Pacienti podstupující dlouhodobou léčbu vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě sledováni z hlediska dysfunkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.4).
Ranitidin (150 mg BID)	Vorikonazol C_{\max} a AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
[<i>zvyšuje hodnotu pH žaludku</i>]		
Flukloxacilin [induktor CYP450]	Byla hlášena významná snížení koncentrací vorikonazolu v plazmě.	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu s flukloxacilem nelze vyhnout, je třeba sledovat potenciální ztrátu účinnosti vorikonazolu (např. terapeutickým monitorováním hladin léčiva), přičemž může být nutné dávku vorikonazolu zvýšit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití vorikonazolu u těhotných žen není k dispozici dostatek informací.

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Jestliže přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod, nesmí se Voriconazole Accord během těhotenství používat.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby vždy používat účinnou kontracepci.

Kojení

Vylučování vorikonazolu do mateřského mléka nebylo zkoumáno. Při zahájení léčby přípravkem Voriconazole Accord je nutno ukončit kojení.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána žádná porucha fertility u samic a samců potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Voriconazole Accord má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může způsobit přechodné a reverzibilní změny zraku, včetně rozmazaného vidění, změněných/zesílených zrakových vjemů a/nebo světloplachosti. Pacienti pociťující tyto příznaky nesmí vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti, jako je řízení dopravních prostředků a obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné databáze bezpečnosti zahrnující přes 2000 jedinců (včetně 1603 dospělých pacientů v terapeutických studiích a dalších 270 dospělých ve studiích profylaxe). To představuje heterogenní populaci zahrnující pacienty s hematologickými malignitami, pacienty infikované HIV s kandidózou jícnu a refrakterními mykotickými infekcemi, pacienty bez neutropénie s kandidemií nebo aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly zhoršení zraku, horečka, vyrážka, zvracení, nauzea, průjem, bolesti hlavy, periferní edém, abnormální funkční jaterní test, dechová nedostatečnost a bolesti břicha.

Závažnost nežádoucích účinků byla obecně mírná až střední. Při analýze údajů o bezpečnosti podle věku, etnického původu nebo pohlaví nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly.

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Protože většina studií byla otevřených, jsou v následující tabulce uvedeny všechny nežádoucí účinky, které mohly kauzálně souviset s léčbou vorikonazolem, včetně jejich kategorií četnosti. Jednalo se o nežádoucí účinky pozorované u 1873 dospělých osob v terapeutických (1603) a profylaktických (270) studiích dohromady, a to podle jednotlivých tříd orgánových systémů a četnosti.

Kategorie četnosti jsou vyjádřeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol:

Systém v organismu	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Sinusitida	Pseudo-membranózní kolitida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Spinocelulární karcinom (včetně kožního SCC <i>in situ</i> nebo Bowenovy choroby)*, **			
Poruchy krve a lymfatického systému		Agranulocytóza ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anémie	Selhání kostní dřeně, lymfadenopatie, eozinofilie	Diseminovaná intravaskulární koagulace	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Anafylaktoidní reakce	
Endokrinní poruchy			Insuficience kůry nadledvin, hypothyreóza	Hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Periferní edém	Hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie			

Systém v organismu	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Psychiatrické poruchy		Deprese, halucinace, úzkost, insomnie, agitovanost, stavy zmatenosti			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Křeče, synkopa, tremor, hypertonie ³ , parestzie, somnolence, závratě	Edém mozku, encefalopatie ⁴ , extrapyramidová porucha ⁵ , periferní neuropatie, ataxie, hypoestezie, dysgeuzie	Hepatální encefalopatie, Guillain-Barréův syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	Postižení zraku ⁶	Retinální krvácení	Porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	Atrofie optického nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			Hypoakuze, vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy		Supraventrikulární arytmie, tachykardie, bradykardie	Fibrilace komor, komorové extrasystoly, komorová tachykardie, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, supraventrikulární tachykardie	Torsade de pointes, kompletní atrioventrikulární blokáda, raménková blokáda, nodální rytmus	
Cévní poruchy		Hypotenze, flebitida	Tromboflebitida, lymfangitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dechová ne-tíseň ⁹	Syndrom akutní dechové tísně, plicní edém			
Gastro-intestinální poruchy	Průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea	Cheilitida, dyspepsie, zácpa, gingivitida	Peritonitida, pankreatitida, otok jazyka, duodenitida, gastroenteritida, glositida		

Systém v organismu	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkční jaterní test	Žloutenka, cholestatická žloutenka, hepatitida ¹⁰	Selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Exfoliativní dermatitida, alopecie, vyrážka, makulo-papulární vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁸ , purpura, kopřivka, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, ekzém	Toxická epidermální nekrolýza ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfyrie, erythema multiformní, psoriáza, polékový kožní výsev	Kožní lupus erythematosus*, ephelides*, lentigo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest zad	Artritida, periostitida*,**		
Poruchy ledvin a močových cest		Akutní selhání ledvin, hematurie	Renální tubulární nekróza, proteinuria, nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Bolest na hrudi, edém obličeje ¹¹ , astenie, třesavka	Reakce v místě infuze, onemocnění podobné chřipce		
Vyšetření		Zvýšení kreatininu v krvi	Zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

* Nežádoucí účinek zjištěn po uvedení přípravku na trh

** Kategorie frekvence je založena na observační studii využívající reálné údaje ze sekundárních zdrojů ve Švédsku

¹ Zahrnuje febrilní neutropenii a neutropenii.

² Zahrnuje imunitní trombocytopenickou purpuru.

³ Zahrnuje rigiditu šíje a tetanii.

⁴ Zahrnuje hypoxicko-ischemickou encefalopatii a metabolickou encefalopatii.

⁵ Zahrnuje akatizii a parkinsonismus.

⁶ Viz odstavec „Postižení zraku“ v bodě 4.8.

⁷ Byl hlášen prodloužený zánět optického nervu. Viz bod 4.4.

⁸ Viz bod 4.4.

⁹ Zahrnuje dušnost a námahovou dušnost

¹⁰ Zahrnuje polékové poškození jater, toxickou hepatitidu, hepatocelulární poškození a hepatotoxicitu.

¹¹ Zahrnuje periorbitální edém, edém rtů a otok úst.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Postižení zraku

V klinických studiích byla postižení zraku (kam spadá rozmazané vidění, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, barvoslepost, cyanopsie, poruchy oka, halo vidění, šeroslepost, oscilopsie, fotopsie, scintilující skotom, snížená zraková ostrost, vizuální jasnost, výpadek zorného pole, zákalky ve sklivci a xantopsie) při užívání vorikonazolu velmi častá. Tato postižení zraku byly přechodné a plně reverzibilní, přičemž většina případů spontánně odezněla do 60 minut, a nebylo pozorováno dlouhodobé klinicky významné působení na zrak. Bylo prokázáno zmírnění při opakování dávek vorikonazolu. Postižení zraku byly obvykle mírného rázu, vzácně vedly k vysazení přípravku a nebyly spojovány s dlouhodobými následky. Postižení zraku mohou souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami.

Mechanismus účinku není znám, ačkoli místem účinku je nejspíše retina. Ve studii zdravých dobrovolníků, která měla zjistit dopad vorikonazolu na funkci retiny, způsobil vorikonazol snížení amplitudy vlny elektroretinogramu (ERG). ERG měří elektrické proudy v retině. Během 29 dnů léčby změny ERG nepostupovaly a při vysazení vorikonazolu byly plně reverzibilní.

Během poregistračního sledování bylo hlášeno prodloužené trvání nežádoucích účinků na zrak (viz bod 4.4)

Dermatologické reakce

V klinických studiích se vyskytovaly u pacientů léčených vorikonazolem velmi často dermatologické reakce, ale tito pacienti měli závažné základní onemocnění a užívali souběžně více léčivých přípravků. Většina případů vyrážky byla mírné až střední intenzity. U pacientů docházelo během léčby vorikonazolem k závažným kožním reakcím, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (méně časté), toxické epidermální nekrolýzy (vzácné) a erythema multiforme (vzácné).

Jestliže dojde u pacienta k rozvoji vyrážky, je třeba je důkladně sledovat a v případě progresu léze Voriconazole Accord 200 mg, prášek pro infuzní roztok vysadit. Byly hlášeny fotosenzitivní reakce, jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza, zvláště během dlouhodobé terapie (viz též bod 4.4).

U pacientů léčených vorikonazolem po dlouhou dobu byly hlášeny případy spinocelulárního karcinomu kůže (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby); mechanismus účinku nebyl stanoven (viz bod 4.4)

Jaterní testy

Celková incidence zvýšení aminotransferáz na více než trojnásobek ULN (jež nebylo nutně spojeno s nežádoucím účinkem) dosáhla v klinickém programu hodnocení vorikonazolu 18,0 % (319/1768) u dospělých jedinců a 25,8 % (73/283) u dětí, jimž byl vorikonazol podáván souhrnně z terapeutických nebo profylaktických důvodů. Abnormality jaterních testů mohou souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami. Většina abnormálních hodnot jaterních testů buď vymizela během léčby bez úpravy dávky nebo po úpravě dávky, včetně ukončení terapie.

Vorikonazol byl dáván do souvislosti s případy těžké jaterní toxicity u pacientů s dalším závažným základním onemocněním. Sem patří případy žloutenky, hepatitidy a selhání jater vedoucí k úmrtí (viz bod 4.4).

Reakce v souvislosti s podáním infuze

Během infuze intravenózní formy vorikonazolu zdravým jedincům došlo k rozvoji anafylaktoidního typu reakcí, včetně návalů horka, horečky, pocení, tachykardie, pocitů svírání na hrudi, dyspnoe, mdlob, nauzey, pruritu a vyrážek. Symptomy se objevily okamžitě po zahájení infuze (viz též bod 4.4).

Profylaxe

V otevřené, srovnávací, multicentrické studii porovnávající vorikonazol a itraconazol jako primární profylaxi u dospělých a dospívajících příjemců alogenních HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IMI bylo hlášeno trvalé ukončení užívání vorikonazolu v důsledku nežádoucích příhod u 39,3 % subjektů oproti 39,6 % subjektů v rameni s itraconazolem. Jaterní nežádoucí příhody související s léčbou vedly k trvalému ukončení užívání hodnoceného léku u 50 subjektů (21,4 %) léčených vorikonazolem a u 18 subjektů (7,1 %) léčených itraconazolem.

Pediatrická populace

Bezpečnost vorikonazolu byla studována u 288 dětských pacientů ve věku 2 až < 12 let (169) a 12 až < 18 let (119), kterým byl podáván vorikonazol pro profylaktické (183) nebo terapeutické (105) účely v klinických studiích. Bezpečnost vorikonazolu byla rovněž zjišťována u dalších 158 dětských pacientů ve věku od 2 do < 12 let sledovaných v rámci programů užití ze soucitu. Celkově byl bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatrické populaci podobný jako u dospělých. Nicméně u dětských pacientů byla v porovnání s dospělými zjištěna tendence k vyšší četnosti případů zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášených jako nežádoucí příhody v klinických studiích (zvýšená hladina aminotransferáz u 14,2 % dětských pacientů oproti 5,3 % u dospělých). Data po uvedení přípravků s vorikonazolem na trh naznačují, že u dětských pacientů by ve srovnání s dospělými mohl být výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) vyšší. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu užití ze soucitu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (není u nich možno vyloučit souvislost s vorikonazolem): fotosenzitivní reakce (1), arytmie (1), pankreatitida (1), zvýšení bilirubinu v krvi (1), zvýšení jaterních enzymů (1), vyrážka (1) a papilom (1). U dětských pacientů byla po uvedení přípravku na trh hlášena pankreatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného Státní ústav pro kontrolu léčiv v

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických studiích se vyskytly 3 případy náhodného předávkování. Ke všem došlo u dětských pacientů, kteří dostali až pětinasobek doporučené i.v. dávky vorikonazolu. Byl popsán jediný případ nežádoucího účinku světloplachosti v délce trvání 10 minut.

Není známo žádné antidotum vorikonazolu.

Vorikonazol je hemodialyzován rychlostí 121 ml/min. Intravenózní vehikulum hydroxypropylbetadex se hemodialyzuje s clearance 37,5±24 ml/min. Při předávkování může hemodialýza pomoci při odstraňování vorikonazolu a hydroxypropylbetadexu z organismu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci – Triazolové a tetrazolové deriváty.

ATC kód: J02A C03

Mechanismus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 α -lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14 α -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek vorikonazolu. Vorikonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

V 10 terapeutických studiích byla střední hodnota průměrných a maximálních plazmatických koncentrací u jednotlivých jedinců ve všech studiích 2425 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 1193 až 4380 ng/ml) a 3742 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 2027 až 6302 ng/ml) (v uvedeném pořadí). Pozitivní souvislost mezi středními, maximálními nebo minimálními plazmatickými koncentracemi vorikonazolu a účinností v terapeutických studiích nebyla zjištěna a ve studiích profylaxe nebyl tento vztah zkoumán.

Farmakokinetické a farmakodynamické analýzy dat z klinických studií prokázaly pozitivní souvislosti mezi plazmatickými koncentracemi vorikonazolu a abnormálními výsledky jaterních testů i poruchami zraku. Úpravy dávky nebyly ve studiích profylaxe zkoumány.

Klinická účinnost a bezpečnost

In vitro vorikonazol vykazuje širokospektrou antimykotickou aktivitu s antimykotickou účinností proti druhům *Candida* (včetně *C. krusei* rezistentní vůči flukonazolu a rezistentním kmenům *C. glabrata* a *C. albicans*) a fungicidní účinnost vůči všem testovaným druhům rodu *Aspergillus*. Kromě toho vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicidní aktivitu vůči méně častým mykotickým patogenům, včetně takových jako *Scedosporium* nebo *Fusarium*, jejichž citlivost je vůči současně používaným antimykotickým přípravkům omezená.

Klinická účinnost (definovaná jako částečná nebo úplná odpověď) byla prokázána pro druhy *Aspergillus* včetně *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, druhy *Candida*, včetně *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* a omezené počty *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* a *C. guilliermondii*, druhy *Scedosporium*, včetně *S. apiospermum*, *S. prolificans* a druhy *Fusarium*.

Další léčené mykotické infekce (často s částečnou nebo úplnou odpovědí, viz dále pod názvem „Klinické zkušenosti“) zahrnovaly izolované případy infekcí druhů *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, druhy *Penicillium*, včetně *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* a druhy *Trichosporon*, včetně *T. beigeli*.

In vitro aktivita vůči klinicky izolovaným patogenům byla pozorována u druhů *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora* a *Histoplasma capsulatum*, přičemž u většiny kmenů docházelo k inhibici při koncentracích vorikonazolu v rozmezí od 0,05 do 2 μ g/ml.

Byla prokázána *in vitro* aktivita vůči následujícím patogenům, ale klinický význam není znám: druhy *Curvularia* a *Sporothrix*.

Hraniční hodnoty

Vzorky pro mykotickou kultivaci a další důležitá laboratorní vyšetření (sérologická, histopatologická) je třeba získat před zahájením léčby, aby bylo možno izolovat a identifikovat kauzativní mikroorganismy. Terapii lze zahájit ještě před tím, než jsou známy výsledky kultivací a dalších

laboratorních vyšetření; jakmile jsou však tyto výsledky k dispozici, je třeba protiinfekční terapie příslušným způsobem upravit.

Druhy, které se nejčastěji podílejí na infekcích u člověka zahrnují *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) vorikonazolu jsou pro všechny tyto druhy obvykle nižší než 1 mg/l.

Přesto, *in vitro* aktivita vorikonazolu vůči druhům *Candida* není stejná. Zejména u *C. glabrata* jsou hodnoty MIC vorikonazolu u izolátů rezistentních vůči flukonazolu vyšší než hodnoty u izolátů k flukonazolu citlivých. Z tohoto důvodu by měl být vždy kladen důraz na druhové určení kandid. Jestliže je testování citlivosti k antimykotikům dostupné, mohou být výsledky MIC interpretovány podle hraničních hodnot stanovených Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) vorikonazolu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Klinické zkušenosti

Úspěšný výsledek v této části textu je definován jako úplná nebo částečná odpověď.

Infekce druhu *Aspergillus* – účinnost u pacientů s aspergilózou se špatnou prognózou

Vorikonazol má *in vitro* fungicidní účinnost vůči druhům *Aspergillus*. Účinnost a přínos vorikonazolu z hlediska přežívání vůči klasickému amfotericinu B v primární léčbě akutní invazivní aspergilózy byly prokázány v otevřené, randomizované, multicentrické studii 277 pacientů s poruchou imunity léčených po dobu 12 týdnů. Vorikonazol byl podáván intravenózně v režimu s nasycovací dávkou 6 mg/kg každých 12 hodin po dobu prvních 24 hodin následovanou udržovací dávkou 4 mg/kg každých 12 hodin po dobu minimálně 7 dnů. Poté by mohla být léčba převedena na perorální formu v dávce 200 mg každých 12 hodin. Střední doba léčby vorikonazolem i.v. byla 10 dnů (rozmezí 2-85 dnů). Střední doba léčby perorální formou vorikonazolu následující po léčbě i.v. formou vorikonazolu byla 76 dnů (rozmezí 2-232 dnů).

Uspokojivá celková odpověď (úplné nebo částečné vymizení všech symptomů a známek, které bylo možno onemocnění připisovat, i radiografických/bronchoskopických abnormalit přítomných při výchozím vyšetření) byla zjištěna u 53 % pacientů léčených vorikonazolem ve srovnání s 31 % pacientů léčených srovnávaným lékem. Hodnota 84denního přežívání u vorikonazolu byla statisticky významně vyšší než u srovnávaného léku a klinicky i statisticky významný přínos byl zjištěn ve prospěch vorikonazolu jak u času do úmrtí, tak i času do vysazení z důvodu toxicity.

Tato studie potvrdila nálezy dřívější, prospektivní studie, kde byl pozorován pozitivní výsledek u jedinců s rizikovými faktory pro špatnou prognózu, zahrnujícími reakci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease), a hlavně infekce mozku (za normálních okolností spojených s téměř 100% mortalitou).

Studie zahrnovaly aspergilózu mozku, dutin, plic a diseminovanou formu aspergilózy u pacientů po transplantaci kostní dřeně a solidních orgánů, s hematologickými malignitami, nádorovým onemocněním a AIDS.

Kandidemie u pacientů bez neutropenie

Účinnost vorikonazolu ve srovnání s režimem amfotericinu B a následně flukonazolu v primární léčbě kandidemie byla prokázána v otevřené srovnávací studii. Ve studii bylo zahrnuto 370 pacientů bez neutropenie (ve věku nad 12 let) s prokázanou kandidemií, 248 z nich bylo léčeno vorikonazolem. 9 pacientů ze skupiny léčené vorikonazolem a 5 pacientů ze skupiny léčené amfotericinem B a následně

flukonazolem mělo mykologicky prokázanou infekci hlubokých tkání. Pacienti se selháním ledvin byli z této studie vyloučeni. Medián trvání léčby byla 15 dnů v obou skupinách. V primární analýze byla úspěšná odezva, jak ji zaslepeným způsobem ve vztahu ke studijní medikaci hodnotil Výbor pro vyhodnocení údajů (DRC – Data Review Committee), definována jako vyléčení/zlepšení všech klinických známek a symptomů infekce, s eradikací *Candidy* z krve a infikovaných hlubokých tkání za 12 týdnů po ukončení léčby (EOT – End of Treatment). Pacienti, u kterých nebylo 12 týdnů po ukončení léčby provedeno vyhodnocení, byli považováni za selhání. V této analýze byla úspěšná odezva pozorována u 41% pacientů z obou léčebných ramen.

V sekundární analýze, která vycházela z hodnocení DRC o nejzazším hodnotitelném časovém okamžiku (EOT – ukončení léčby, nebo 2, 6, nebo 12 týdnů po EOT), byla hodnota úspěšné odezvy 65% u vorikonazolu a 71% v režimu amfotericinu B a následovaného flukonazolem. Hodnocení vyšetřujícího o úspěšném výsledku v každém z těchto časových okamžiků jsou znázorněna v následující tabulce.

<i>Časový okamžik</i>	Vorikonazol (N=248)	Amfotericin B → flukonazol (N=122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 týdny po EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 týdnů po EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 týdnů po EOT	104 (42%)	51 (42%)

Těžké refrakterní infekce způsobené druhy *Candida*

Studie zahrnovala 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem *Candida* (včetně kandidémie, diseminované a dalších typů invazivní kandidózy) kdy byla předchozí antimykotická léčba, zvláště flukonazolem, neúčinná. Úspěšná odpověď byla pozorována u 24 pacientů (u 15 úplná, u 9 pacientů částečná odpověď). U flukonazol-resistentních druhů non *albicans* byl zaznamenán úspěšný výsledek u 3/3 *C. crusei* (úplná odpověď) a 6/8 *C. glabrata* (5 úplných, 1 částečná odpověď). Ve prospěch dat o klinické účinnosti hovořilo i omezené množství údajů o citlivosti.

Infekce způsobené druhy *Scedosporium* a *Fusarium*

Bylo zjištěno, že vorikonazol je účinný proti následujícím vzácně se vyskytujícím mykotickým patogenům:

Druhy *Scedosporium*: Úspěšná odpověď na terapii vorikonazolem byla pozorována u 16 (6 úplných, 10 částečných odpovědí) z 28 pacientů s infekcemi způsobenými *S. apiospermum* u 2 (obě částečné odpovědi) ze 7 pacientů s infekcí vyvolanou *S. prolificans*. Kromě toho byla úspěšná odpověď pozorována u jednoho ze 3 pacientů způsobených více než jedním mikroorganismem včetně druhů *Scedosporium*.

Druhy *Fusarium*: Sedm (3 úplné, 4 částečné odpovědi) ze 17 pacientů bylo úspěšně léčeno vorikonazolem. Z těchto 7 pacientů 3 měli oční infekci, jeden infekci dutin, a 3 měli diseminovanou infekci. Další čtyři pacienti s fusariózou měli infekci způsobenou několika mikroorganismy; výsledek léčby byl úspěšný u dvou.

Většina pacientů léčených vorikonazolem pro výše uvedené vzácné infekce předchozí antimykotickou léčbu buď nesnášela nebo byla vůči ní refrakterní.

Primární profylaxe invazivních mykotických infekcí – efektivita u příjemců HSCT bez předchozí prokázané nebo pravděpodobné IMI

Vorikonazol byl porovnáván s itraconazolem jako primární profylaxí v otevřené, komparativní, multicentrické studii dospělých a dospívajících příjemců alogenního HSCT bez předchozí prokázané nebo pravděpodobné IMI. Úspěch byl definován jako schopnost pokračovat v profylaktickém užívání

hodnoceného léku po dobu 100 dnů po HSCT (bez přerušení na dobu >14 dnů) a přežití bez prokázané nebo pravděpodobné IMI po dobu 180 dnů po HSCT. Modified intent-to-treat, MITT populace zahrnovala 465 příjemců alogenního HSCT, přičemž 45 % pacientů mělo AML. Ze všech pacientů podstoupilo 58 % pacientů myeloablativní přípravný režim. Profylaxe hodnoceným přípravkem byla zahájena okamžitě po HSCT: 224 pacientů užívalo vorikonazol a 241 pacientů itrakonazol. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem byl u skupiny MITT 96 dnů u vorikonazolu a 68 dnů u itrakonazolu.

V tabulce níže jsou uvedeny míry úspěšnosti a další sekundární cíle studie:

Cíl studie	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI)	P-hodnota
Úspěch ke dni 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Úspěch ke dni 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Dokončilo alespoň 100 dnů profylaxe hodnoceným lékem	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Přežilo do dne 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Rozvinula se prokázaná nebo pravděpodobná IMI do dne 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Rozvinula se prokázaná nebo pravděpodobná IMI do dne 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Rozvinula se prokázaná nebo pravděpodobná IMI během užívání hodnoceného léku	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Primární cíl studie

** Rozdíl v procentuálních podílech, 95% CI a p-hodnoty získané po úpravě pro randomizaci

Míra výskytu průlomových IMI do dne 180 a primární cíl studie, kterým je úspěšnost u pacientů s AML a myeloablativními přípravnými režimy do dne 180, je uveden v tabulkách níže:

AML

Cíle studie	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI)
Průlomová IMI – den 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **

Úspěch ke dni 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)**
--------------------	-------------	-------------	--------------------------

* Primární cíl studie

** Non-inferiorita je prokázána při použití tolerance 5 %

***Rozdíl v procentuálních podílech, 95% CI získaný po úpravách pro randomizaci

Myeloablativní přípravné režimy

Koncové body studie	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI)
Průlomová IMI – den 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Úspěch ke dni 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %) ***

*Primární cíl studie

** Non-inferiorita je prokázána při použití tolerance 5 %

***Rozdíl v procentuálních podílech, 95% CI získaný po úpravách pro randomizaci

Sekundární profylaxe IMI – účinnost u příjemců HSCT s předchozí prokázanou nebo pravděpodobnou IMI

Vorikonazol byl zkoumán jako sekundární profylaxe v otevřené, nekomparativní, multicentrické studii dospělých příjemců alogenní HSCT s předchozí ověřenou nebo pravděpodobnou IMI. Primárním cílem studie byla míra výskytu prokázané a pravděpodobné IMI během prvního roku po HSCT. Populace MITT zahrnovala 40 pacientů s předchozí IMI, z nichž 31 pacientů mělo aspergilózu, 5 kandidózu a 4 jiný druh IMI. U populace MITT byl medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem 95,5 dne.

Prokázaná nebo pravděpodobná IMI se během prvního roku po HSCT rozvinula u 7,5 % (3/40) pacientů, zahrnující jeden případ kandidemie, jeden případ scedosporiózy (v obou případech se jednalo o recidivu předchozí IMI), a jeden případ zygomykózy. Míra přežití ke dni 180 byla 80,0 % (32/40) a v 1. roce byla 70,0% (28/40).

Délka léčby

V klinických studiích se vorikonazolem léčilo 705 pacientů po dobu delší než 12 týdnů, přičemž 164 pacientů dostávalo vorikonazol po dobu delší než 6 měsíců.

Pediatrická populace

Ve dvou prospektivních otevřených nekomparativních multicentrických klinických hodnoceních bylo vorikonazolem léčeno 53 dětských pacientů ve věku od 2 do < 18 let. Jedna studie zahrnovala 31 pacientů s možnou, prokázanou nebo pravděpodobnou invazivní aspergilózou (IA), z nichž 14 s IA prokázanou nebo pravděpodobnou bylo zařazeno do MITT analýz účinnosti. Druhá studie zahrnovala 22 pacientů s invazivní kandidózou včetně kandidemie (ICC) a ezofageální kandidózou (EC) vyžadující buď primární, nebo záchrannou léčbu, z nichž 17 bylo zahrnuto do MITT analýz účinnosti. U pacientů s IA činila celková míra globální odpovědi v 6 týdnech 64,3 % (9/14), míra globální odpovědi u dětí ve věku od 2 do < 12 let činila 40 % (2/5) a u dětí ve věku od 12 do < 18 let 77,8 % (7/9). U pacientů s ICC činila míra globální odpovědi při EOT 85,7 % (6/7) a u pacientů s EC činila míra globální odpovědi při EOT 70 % (7/10). Celková míra odpovědi (ICC a EC dohromady) činila 88,9 % (8/9) u dětí ve věku od 2 do < 12 let a 62,5 % (5/8) u dětí ve věku od 12 do < 18 let.

Klinické studie zkoumající QTc interval

Ke zhodnocení efektu na QTc interval zdravých dobrovolníků, byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná, zkřížená studie jednorázového podání třech perorálních dávek vorikonazolu a ketokonazolu. Placebu přizpůsobené průměrné maximální nárůsty v QTc po 800, 1200 a 1600 mg dávce

vorikonazolu byly 5,1, 4,8 a 8,2 ms, po 800 mg dávce ketokonazolu 7 ms. Nikdo z účastníků studie v žádné skupině neměl nárůst v QTc ≥ 60 ms. U nikoho nebyl zaznamenán interval převyšující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vorikonazolu byla hodnocena u zdravých jedinců, zvláštních populací a pacientů. Při perorálním podávání dávky 200 mg nebo 300 mg 2x denně po dobu 14 dní pacientům s rizikem aspergilózy (hlavně pacientům s maligními novotvarami lymfatické nebo hematopoetické tkáně), byly pozorované farmakokinetické vlastnosti rychlé a pravidelné absorpce, hromadění a nelineární farmakokinetika ve shodě s vlastnostmi pozorovanými u zdravých jedinců.

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineární v důsledku nasycení jeho metabolismu. Se zvyšováním dávky lze pozorovat větší než úměrné zvýšení expozice. Odhaduje se, že v průměru zvyšování perorální dávky z 200 mg 2x denně na 300 mg 2x denně vede k 2,5násobnému zvýšení expozice (AUC τ). Perorální udržovací dávkou 200 mg (nebo 100 mg u pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako u i.v. formy při dávce 3 mg/kg. Perorální udržovací dávkou 300 mg (nebo 150 mg u pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako při dávce 4 mg/kg. Při použití doporučených režimů nasycovacích intravenózních nebo perorálních dávek se plazmatických koncentrací blízkých ustálenému stavu dosáhne během prvních 24 hodin od podání dávky. Bez nasycovací dávky dochází k hromadění při podávání dávky 2x denně, přičemž ustáleného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny jedinců dosáhne 6. dne.

Dlouhodobá bezpečnost hydroxypropylbetadexu u člověka je omezena na 21 dnů (250 mg/kg/den).

Absorpce

Po perorálním podání se vorikonazol rychle a téměř úplně absorbuje, přičemž maximálních plazmatických koncentrací (C $_{\max}$) se dosáhne během 1-2 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost vorikonazolu po perorálním podání se odhaduje na 96 %. Při podávání opakovaných dávek vorikonazolu spolu s jídlem o vysokém obsahu tuků se hodnoty C $_{\max}$ sníží o 34 % a AUC τ o 24 %. Absorpce vorikonazolu není ovlivněna změnami pH v žaludku.

Distribuce

Distribuční objem při ustáleném stavu vorikonazolu se odhaduje na 4,6 l/kg, což nasvědčuje rozsáhlé distribuci do tkání. Odhaduje se, že vazba na bílkoviny v plazmě dosahuje 58 %. Vzorky mozkomíšního moku osmi pacientů v programu užití ze soucitu prokázaly zjiřitelné koncentrace vorikonazolu u všech těchto pacientů.

Biotransformace

In vitro studie ukázaly, že vorikonazol je metabolizován izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 jaterního cytochromu P450.

Interindividuální variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

In vivo studie ukázaly, že na metabolismu vorikonazolu se významnou měrou podílí CYP2C19. Tento enzym vykazuje genetický polymorfismus. Například u 15-20 % asijské populace lze očekávat, že budou vorikonazol slabě metabolizovat. U bělošské a černošské populace dosahuje prevalence jedinců se slabým metabolismem vorikonazolu 3-5 %. Studie provedené u zdravých jedinců bělošské a japonské populace ukázaly, že expozice vorikonazolu (AUC τ) je u jedinců s jeho slabým metabolismem průměrně 4krát vyšší než u jejich homozygotních protějšků s extenzivním metabolismem. Jedinci, kteří jsou heterozygotní extenzivní metabolizéři, vykazují v průměru dvakrát vyšší expozici vorikonazolu než jejich homozygotní protějšky s extenzivním metabolismem.

Hlavním metabolitem vorikonazolu je N-oxid, který představuje 72 % cirkulujících radioaktivně značených metabolitů v plazmě. Tento metabolit má minimální antitumorovou aktivitu a k celkové účinnosti vorikonazolu nepřispívá.

Eliminace

Vorikonazol se vylučuje metabolizmem v játrech, přičemž méně než 2% dávky se vylučuje v nezměněné podobě močí.

Po podání radioaktivně značené dávky vorikonazolu lze zjistit v moči po opakovaném intravenózním podání přibližně 80% radioaktivity a 83% po opakovaném perorálním podání. Většina (> 94%) celkové radioaktivity se po perorálním i intravenózním podání vyloučí během prvních 96 hodin.

Terminální poločas vorikonazolu závisí na dávce a při perorální dávce 200 mg dosahuje přibližně 6 hodin. Vzhledem k nelineární farmakokinetice není terminální poločas užitečným prediktorem hromadění ani vylučování vorikonazolu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byla u mladých zdravých žen hodnota C_{max} o 83 % a AUC_{τ} o 113 % vyšší než u zdravých mladých mužů (věk 18-45). V téže studii nebyly mezi zdravými staršími muži a zdravými staršími ženami (≥ 65 let) pozorovány žádné významné rozdíly v hodnotách C_{max} a AUC_{τ} .

V klinickém programu se neprováděly žádné úpravy dávek na základě pohlaví. Profil bezpečnosti a plazmatické koncentrace u mužů a žen byly podobné. Žádná úprava dávek podle pohlaví tedy není nutná.

Starší jedinci

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byla u zdravých starších mužů (≥ 65 let) hodnota C_{max} o 61 % a hodnota AUC_{τ} o 86 % vyšší než u zdravých mladých mužů (18-45 let). Mezi zdravými staršími ženami (≥ 65 let) a zdravými mladými ženami (18-45 let) nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v hodnotách C_{max} a AUC_{τ} .

V terapeutických studiích se neprováděly žádné úpravy dávek na základě věku. Byl pozorován vztah mezi plazmatickými koncentracemi a věkem. Profil bezpečnosti vorikonazolu mladých a starších pacientů byl podobný, a proto nejsou u starších jedinců nutné žádné úpravy dávek (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Doporučené dávky u dětí a dospívajících pacientů jsou založeny na populační farmakokinetické analýze údajů získaných od 112 imunokompromitovaných dětských pacientů ve věku 2 až < 12 let a 26 imunokompromitovaných dospívajících pacientů ve věku 12 až < 17 let., Opakované intravenózní podání 3, 4, 6, 7 a 8 mg/kg 2x denně a opakované perorální podání (po použití prášku pro perorální suspenzi) 4 mg/kg, 6 mg/kg a 200 mg 2x denně byly hodnoceny ve 3 pediatrických farmakokinetických studiích. Intravenózní nasycovací dávka 6 mg/kg 2x denně v den 1 následovaná intravenózní dávkou 4 mg/kg 2x denně a perorálními tabletami 300 mg 2x denně byly hodnoceny v jedné farmakokinetické studii s dospívajícími. U dětských pacientů byla v porovnání s dospělými pozorována větší variabilita mezi subjekty.

Ze srovnání farmakokinetických dat dětské a dospělé populace vyplývá, že předpokládaná celková expozice (AUC_{τ}) u dětí byla po podání nasycovací dávky 9 mg/kg intravenózně srovnatelná s expozicí u dospělých po podání nasycovací dávky 6 mg/kg intravenózně. Předpokládané celkové expozice u dětí po intravenózní udržovací dávce 4 respektive 8 mg/kg 2x denně byly srovnatelné s expozicemi u

dospělých po intravenózní dávce 3 respektive 4 mg/kg 2x denně. Předpokládaná celková expozice u dětí po perorální udržovací dávce 9 mg/kg (maximálně 350 mg) 2x denně byla srovnatelná s expozicí u dospělých po dávce 200 mg perorálně 2x denně. Intravenózní dávka 8 mg/kg poskytne systémovou expozici vorikonazolu přibližně 2krát vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

Vyšší intravenózní udržovací dávka u dětských pacientů v porovnání s dospělými odráží vyšší eliminační

kapacitu u dětských pacientů díky většímu poměru velikosti jater k velikosti celého těla. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů s malabsorbci a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

Systémové expozice vorikonazolu u většiny adolescentních pacientů byly srovnatelné s expozicemi u dospělých užívajících stejný dávkovací režim. Nicméně u některých mladších dospívajících s nízkou tělesnou hmotností byly pozorovány nižší systémové expozice vorikonazolu v porovnání s dospělými. Je pravděpodobné, že u těchto subjektů může být vorikonazol metabolizován spíše jako u dětí než u dospělých. Na základě populační farmakokinetické analýzy mají dospívající 12-14 let s tělesnou hmotností méně než 50 kg užívat dětské dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetický profil hydroxypropylbetadexu, který je složkou intravenózního přípravku Voriconazole 200, má u pacientů s normální funkcí ledvin krátký poločas 1 až 2 hodiny a po podání po sobě jdoucích denních dávek nedochází k žádné akumulaci. U zdravých subjektů i u pacientů s mírnou až závažnou renální insuficiencí se většina (> 85 %) 8g dávky hydroxypropylbetadexu vylučuje v moči.

U subjektů s mírnou, střední a těžkou poruchou funkce ledvin byly hodnoty poločasu oproti normálním hodnotám zvýšené přibližně dvojnásobně, respektive čtyřnásobně a šestinásobně. U těchto pacientů mohou po sobě jdoucí infuze vést k akumulaci hydroxypropylbetadexu až do dosažení ustáleného stavu. Hydroxypropylbetadex se z organismu odstraňuje hemodialýzou.

Porucha funkce jater

Po jednorázové perorální dávce (200 mg), byla hodnota AUC u jedinců s mírnou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle Child-Pughovy klasifikace) o 233% vyšší než u jedinců s normální funkcí jater. Vazba vorikonazolu na proteiny nebyla poruchou funkce jater ovlivněna.

Ve studii s perorálním podáváním opakovaných dávek byla hodnota AUC_τ u jedinců se středně těžkou cirhózou jater (stupeň B podle Child-Pughovy klasifikace), kteří dostávali udržovací dávku 100 mg 2x denně a jedinců s normální funkcí jater, kteří dostávali dávku 200 mg 2x denně, podobná. Žádné farmakokinetické údaje pro pacienty s těžkou cirhózou jater (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace) nejsou k dispozici (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity s podáním opakovaných dávek vorikonazolu prokázaly, že cílovým orgánem jsou játra. K hepatotoxicitě docházelo při plazmatických expozicích podobných jako při terapeutických dávkách u lidí, podobně jako je tomu u jiných antimykotik. U potkanů, myší a psů vorikonazol také indukoval minimální změny u nadledvin. Konvenční studie farmakologické bezpečnosti, genotoxicity nebo kancerogenního potenciálu neprokázaly zvláštní riziko pro člověka.

V reprodukčních studiích bylo zjištěno, že vorikonazol je teratogenní u potkanů a embryotoxický u králíků při systémových expozicích rovnajících se hodnotám dosažených u lidí při podávání terapeutických dávek. Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů při expozicích nižších než jsou hodnoty dosahované u lidí při terapeutických dávkách prodlužoval vorikonazol délku gestace a porodu a vyvolával dystokii s následnou mortalitou u matek a snižoval perinatální přežívání mláďat. Účinky na porod jsou pravděpodobně zprostředkovávány druhově specifickými mechanismy, včetně

snížení hladin estradiolu, a jsou ve shodě s účinky pozorovanými u jiných azolových antimykotik. Podávání vorikonazolu nevyvolalo žádnou poruchu fertility samic nebo samců potkanů při expozicích podobných hodnotám dosaženým u lidí při podávání terapeutických dávek

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex
Monohydrát laktosy

6.2 Inkompatibility

Voriconazole Accord se nesmí aplikovat stejnou infuzí ani kanylou souběžně s jinými intravenózními přípravky. Je třeba se ujistit kontrolou vaku, že infuze byla dokončena. Po ukončení infuze přípravku Voriconazole Accord může být do stejné infuzní linky podán jiný intravenózní přípravek.

Krevní deriváty a krátkodobá infuze koncentrovaných elektrolytových roztoků:

Elektrolytové poruchy jako je hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie musí být korigovány před zahájením léčby vorikonazolem (viz body 4.2 a 4.4). Voriconazole Accord nesmí být podán současně s jinými krevními deriváty nebo koncentrovanými elektrolytovými roztoky, ani když obě infuze probíhají oddělenými infuzními linkami.

Celková parenterální výživa:

Celková parenterální výživa nemusí být přerušena, je-li předepsána spolu s přípravkem Voriconazole Accord, ale musí být aplikována zvláštní infuzní linkou. Je-li aplikována vícecestným katetrem, musí být podána za použití jiného portu, než je použit pro infuzi přípravku Voriconazole Accord. Voriconazole Accord nesmí být naředěn 4,2% roztokem bikarbonátu sodného pro infuzi. Kompatibilita v jiných koncentracích není známa.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2-8°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

Po naředění byla chemická a fyzikální stabilita prokázána na dobu 6 hodin při teplotě do 25°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

Podmínky pro uchovávání po rekonstituci přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čírého skla třídy I s chlorobutylovou zátkou typu I, utěsněnou modrým hliníkovým flip-off víčkem.

Balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Voriconazole Accord 200 mg prášek pro infuzní roztok:

Prášek se rekonstituuje buď v 19 ml vody na injekci nebo v 19 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) za vzniku extrahovatelného objemu 20 ml průzračného koncentrátu obsahujícího 10 mg/ml vorikonazolu. Rekonstituce může trvat až 4 minuty. Vyřadte injekční lahvičku Voriconazole Accord, pokud vakuum nenatahuje rozpouštědlo do injekční lahvičky. Doporučuje se používat standardní 20 ml (neautomatické) stříkačky, aby se zajistil výdej přesného množství (19,0 ml) vody na injekci nebo 19 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nespotřebovaný roztok je nutno znehodnotit. Lze použít pouze průzračné roztoky bez částic.

Pro podání se požadovaný objem rozpuštěného koncentrátu přidá k doporučenému kompatibilnímu infuznímu roztoku (podrobnosti viz tabulka níže) za vzniku výsledného roztoku vorikonazol obsahujícího 0,5-5 mg/ml.

Požadovaný objem 10 mg/ml koncentrátu přípravku Voriconazole Accord

Tělesná hmotnost (kg)	Množství přípravku Voriconazole Accord koncentrátu (10 mg/ml) vyžadované pro:				
	Dávka 3 mg/kg (počet lahviček)	Dávka 4 mg/kg (počet lahviček)	Dávka 6 mg/kg (počet lahviček)	Dávka 8 mg/kg (počet lahviček)	Dávka 9 mg/kg (počet lahviček)
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)	-	-

Rozpuštěný roztok lze naředit pomocí:

9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného pro infuzi

Intravenózní infuze složeného roztoku mléčnanu sodného
Intravenózní infuze 5% glukózy a Ringerova roztoku s laktátem
Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,45% chloridu sodného
Intravenózní infuze 5% glukózy
Intravenózní infuze 5% glukózy v 20 mekv chloridu draselného
Intravenózní infuze 0,45% chloridu sodného
Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,9% chloridu sodného
Intravenózní infuze Ringerova roztoku s laktátem

Kompatibilita přípravku Voriconazole Accord s jinými rozpouštědly než těmi, která jsou uvedena výše nebo v bodu 6.2, není známa.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

26/419/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 12. 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 2. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 4. 2025